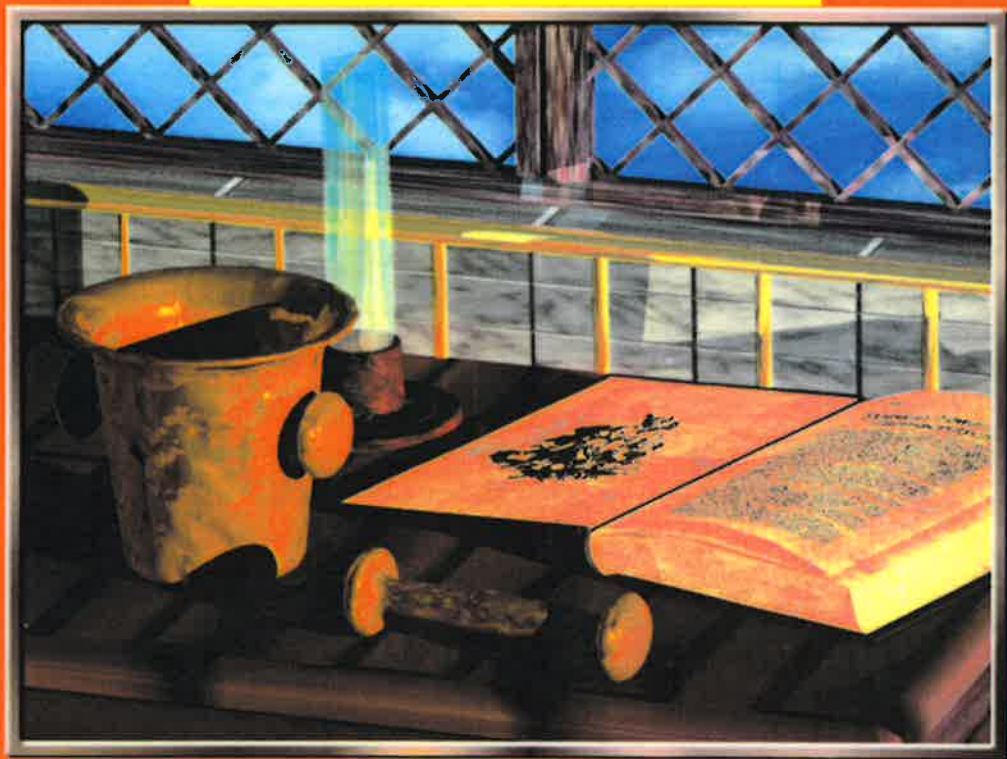


# Roczniki Naukowe Wrocławskiego Oddziału PTFarm



☛ Zeszyt nr 2 ☛

Doustny lek przeciwcukrzycowy z grupy pochodnych sulfonilomocznika

GLICLAZIDUM

# DIABEZID

tabletki 80 mg

Diabezid działa hipoglikemicznie u chorych na cukrzycę nieazależną od insuliny (cukrzyca typu II)

- zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta wysp trzustkowych,
- przywraca wczesny wyrzut insuliny,
- uwrażliwia narządy docelowe na insulinę, (zwłaszcza w atroję).
- Normalizuje poposiłkową hiperglikemię,
- zapobiega hiperinsulinemii
- zwiększa wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę.

DIABEZID normalizuje procesy metaboliczne u chorych na cukrzycę.

- obniża poziom trójglicerydów i cholesterolu
- hamuje agregację płytek krwi i zapobiega powstawaniu zakrzepów.
- zapobiega powstawaniu retinopatii cukrzycowej.

Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Po doustnym podaniu tabletek DIABEZID, biodostępność gliklazidu wynosi około 80%. Pokarm nie wpływa na całkowitą ilość wchłanianego leku.

**DIABEZID stosuje się jako lek hipoglikemiczny w cukrzycy insulino-niezależnej. (cukrzyca typu II) u chorych bez skłonności do kwasicy i ketozy, jeżeli przestrzeganie diety nie wystarcza do kontroli zaburzeń gospodarki węglowodanowej (glikemii).**

**Przeciwwskazania:** cukrzyca zależna od insuliny typu I. Uczulenie na glikazyd lub sulfonamidy. Kwasica ketonowa. Stany przedśpiączkowe i śpiączka cukrzycowa. Ciężka niewydolność nerek i wątroby. Równoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. Stany wymagające znacznego zwiększenia zapotrzebowania na insulinę. Cięża i okres karmienia.

**Dawkowanie:** Indywidualnie w zależności od przebiegu choroby. Zazwyczaj stosuje się od 40 mg do 80 mg 1-2 razy dziennie. Niekiedy dawka musi być zwiększona do optymalnej dawki dziennej 160 - 200 mg.

Dokładniejszy opis dawkowania oraz inne informacje dotyczące właściwości leku DIABEZID zawiera ulotka o leku.



Dodatkowe informacje o leku można uzyskać u producenta



Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne JELFA sa

**Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne  
Oddział Wrocławski**

**Roczniki Naukowe  
Wrocławskiego Oddziału  
PTFarm**

**NR 2**

Wrocław 2000

Nakładem Wrocławskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa  
Farmaceutycznego

**Redakcja:**

Prof. dr hab. Aleksander A. Kubis  
dr Jan Meler

© Copyright by PTFarm. Oddział Wrocławski

ISSN 1509-5517

(Wydanie I ISBN: 83-86722-25-8)

Wydanie II Nakład 200 + 50 egz.

**Wydawca:**

„ERECHTEJON”

**Druk :**

Drukarnia Internetowa GS MEDIA ,  
gsmedia@online.pl, tel./fax (071)3616071

**Prof. dr hab. Józef Szymczak**

Katedra i Zakład Bromatologii AM  
we Wrocławiu  
Wygłoszono 05.03.1996

## **Jakość zdrowotna współczesnej żywności**

### **Wstęp**

Do najważniejszych czynników ekologicznych wpływających na stan zdrowia ludzi i profilaktykę wielu chorób należy żywność.

Dawniej główną troską człowieka była możliwość zapewnienia dostatku pożywienia. Prymitywne warunki bytowania i niski poziom, cywilizacji zmuszały ludzi do używania żywności bezpośrednio po jej zdobyciu. Ograniczone były możliwości czynienia zapasów, szczególnie żywności pochodzenia zwierzęcego. Ludzie zmuszeni byli do zdobywania żywności w najbliższym otoczeniu i w związku z tym na użytkowanie mało urozmaiconych pokarmów. Ze względu na brak możliwości dostarczania żywności z odległych terenów szczególnie dotkliwe były klęski żywiołowe i klimatyczne jak: susze i powodzie gdyż pociągały one za sobą klęski głodu i epidemie różnych chorób.

Od początku rozwoju cywilizacji ludzkiej istniały dążenia do konserwowania żywności w celu jej dłuższego przechowywania. Do pierwszych sposobów przedłużania trwałości należało suszenie różnych produktów, a następnie wędzenie mięsa i fermentacje różnych produktów roślinnych a więc początki dziś stosowanych biotechnologii żywności są bardzo odległe.

Istnieją uzasadnione poglądy, że rozwój człowieka w czasach prehistorycznych był zależny od sposobów i rodzajów użytkowanych pokarmów. W początkowych okresach istnienia gatunku ludzkiego dominowały pokarmy roślinne oraz z małych zwierząt łatwych do zdobycia, które spożywano w stanie surowym. Dopiero wykorzystanie ognia i opanowanie myślistwa i łowiectwa przyczyniło się do zmian jakości i sposobu odżywiania. Następstwem było urozmaicenie pokarmów i zwiększenia spożycia białka, co przyczyniło się do przyspieszenia rozwoju osobniczego człowieka, głównie intelektualnego będącego motorem rozwoju społecznego.

Ilość i jakość żywności dziś również jest najważniejszym elementem w funkcjonowaniu społeczeństw. Dostatek żywności i energii decyduje dziś w największym stopniu o cywilizacji i rozwoju gospodarczym oraz stosunkach społecznych.

## **Elementy oceny jakości zdrowotnej żywności**

O jakości zdrowotnej żywności decyduje wiele elementów jak: rodzaj produktu posiadający określony skład chemiczny oraz właściwości użytkowe jak i sposoby przygotowania do spożycia.

Do najważniejszych należą wartość odżywcza produktów warunkowana zawartością składników chemicznych niezbędnych dla organizmu ludzkiego oraz własności użytkowe decydujące o możliwości przygotowywania z nich pokarmów. Ważnymi elementami są sposoby przygotowania produktów do spożycia.

Zawartość składników nieodżywczych warunkuje często możliwość użycia produktów do celów żywieniowych, bądź też zmusza do zastosowania odpowiednich metod przetworczych, które mają na celu odpowiednie przygotowanie do spożycia. Może to być oddzielenie składników odżywczych od składników nieużytecznych bądź nawet szkodliwych dla zdrowia. Należy wziąć pod uwagę, że poglądy na rolę obojętnych nieodżywczych składników się zmieniają wraz z rozwojem nauk żywieniowych, fizjologii i metod przetwórstwa. Przykładem jest problem składników błonnika pokarmowego. Oczyszczanie produktów spożywczych od składników niestrawnych jest dziś powszechnie krytykowane jako pozabawianie pokarmów składników o dużym znaczeniu fizjologicznym w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego. Dziś zaleca się nawet wykorzystywanie do celów żywieniowo-dietetycznych używanie produktów odpadkowych np. otręby ziaren zbóż. Uznano też, że wysokooczyszczone produkty zubożone są w wiele niezbędnych w żywieniu składników pokarmowych jak np. witaminy, składniki mineralne. Preferencje spożywania żywności oczyszczanej od tzw. składników balastowych są często sprzeczne z dostarczaniem produktów pełnowartościowych pod względem żywieniowym.

## **Podstawowe czynniki decydujące o jakości zdrowotnej żywności**

Poza podstawowymi własnościami i składem chemicznym naturalnych produktów spożywczych decydujących o przydatności do żywienia ludzi szereg czynników decyduje o jakości zdrowotnej żywności. Do najważniejszych należy zaliczyć czynniki wynikające z procesów przetwórczych, przechowywalnictwa, hodowli zwierząt i uprawy roślin. Tak więc o zdrowotności decydują:

1. Zawartość składników odżywczych i ich wartość biologiczna.
2. Zmiany zachodzące w czasie przechowywania w przetwórstwie i przygotowywaniu potraw:
  - a) zmiany umożliwiające spożycie produktu,
  - b) poprawiające jakość,
  - c) procesy psucia się produktów.
3. Zawartość naturalnych substancji szkodliwych dla zdrowia człowieka.
4. Substancje obce w żywności:

- a) dodatki celowo stosowane
- b) zanieczyszczenia przemysłowe i środowiskowe.

#### 5. Skażenia mikrobiologiczne.

Oceniając czynniki zawartości składników odżywczych w produktach należy uwzględnić zapotrzebowanie organizmu człowieka na podstawowe niezbędne składniki, którymi są: białka, tłuszcze, węglowodany, błonnik pokarmowy (nazywany czasem substancjami balastowymi) składniki mineralne czyli makro i mikroelementy oraz witaminy.

Zestawienie produktów spożywczych w diecie dziennej człowieka powinno zapewnić dostarczenie organizmowi następujących ilości głównych składników pokarmowych.

#### Niezbędne ilości podstawowych składników odżywczych w diecie na dobę

|                                      | dzieci | dorośli                     |
|--------------------------------------|--------|-----------------------------|
| Energia                              | 100    | 50 kcal/kg masy ciała/dzień |
| Białko                               | 2,4    | 0,8 g/kg m.c./dz.           |
|                                      | 45,0   | 100 g/osob./dz.             |
| Udział energii z białka w diecie/dz. | 20     | 2%                          |
| Udział energii z tłuszczu            | 32     | 30 (25)%                    |
| Udział energii z NNKT/dz             | 4-6%   | 3-4%                        |
| Cukry proste                         | do 10% | do 10% udziału energii      |
| Cukry ogółem                         | 50-65% | 50-65% udziału energii      |
| Błonnik pokarmowy                    | 20     | 40 g/osobę                  |

Bardzo nieliczne produkty spożywcze dostarczają składników o zbliżonych do zapotrzebowania organizmu ilościach. Takie wymagania może spełnić umiejętne zastosowanie różnych produktów naturalnych, a często sugeruje się również ich sztuczne wzbogacanie w niektóre składniki. Produkty zawierające podstawowe składniki odżywcze są równocześnie źródłem nie mniej ważnych niezbędnych substancji mineralnych; witamin, enzymów. Szereg produktów wyróżnia się dużą zawartością pewnych składników, że wtedy uznaje się je za podstawowe źródła np. warzywa jako źródło soli mineralnych, błonnika i witamin, owoce są źródłem witamin, kwasów organicznych, błonnika.

Tłuszcze i cukrowce są źródłami głównej ilości energii potrzebnej organizmowi, a białka są podstawowym materiałem budulcowym w nieznacznych ilościach zużywane jako źródło energii przy spożyciu w prawidłowej ilości oraz jakości biologicznej ze względu na skład aminokwasów. W większych ilościach białko jest wykorzystywane do wytwarzania energii, gdy jest spożywane w nadmiernej ilości lub jest ono biologicznie niepełnowartościowe, bo cechują go niedobory aminokwasów egzogennych. Skutki zdrowotne żywienia

białkiem biologicznie niepełnowartościowym mogą być niekorzystne gdyż mogą hamować prawidłowy wzrost organizmu lub regenerację tkanek. Może też zaistnieć nadmierne obciążenie nerek wydalaniem składników azotowych pochodzących z nadmiaru endogen-nych aminokwasów.

### **Cukrowce**

Cukrowce zawarte w produktach będące głównym źródłem energii (4 kcal/g) w pokarmach wywierają niekorzystny wpływ na zdrowie przy nadmiernych ilościach dających nadmiar energii w stosunku do potrzeb. Ograniczeniom powinny podlegać przede wszystkim cukry proste (sacharoza). Głównym cukrowcem pokarmowym powinna być skrobia, której wykorzystanie jest bardziej rozłożone w czasie po posiłku.

### **Tłuszcze**

Główną rolą tłuszczu jest dostarczanie energii (9 kcal) ale ważne funkcje biologiczne spełniają wielonienasycone kwasy linolowy i linolenowy (NNKT) oraz kwasy arachidonowe i fosfolipidy. Istotne znaczenie NNKT wyraża się w wielu procesach biochemicznych organizmu, które mają wpływ na stan zdrowia przede wszystkim w profilaktyce miażdżycy, cukrzycy, otyłości. Tłuszcze zawierające duży udział kwasów nasyconych wykorzystywanych do celów energetycznych pod względem jakości zdrowotnej są oceniane jako niekorzystne. Tak samo ocenia się też ostatnio tłuszcze zawierające duże ilości kwasów nienasyconych o konfiguracji trans. Małe ilości tych kwasów występują w mleku krowim. Głównym izomerem trans w tłuszczu mleka krowiego jest kwas ( $C_{18}$ ) elaidynowy, bo stanowi 98% wszystkich kwasów trans, a jego udział w tłuszczu mleka wynosi 1,5-7,5%. W tłuszczach przetwarzanych np. margarynach twardych ilości kwasów trans mogą przekraczać 64% ilości nienasyconych kwasów i występuje tu duża różnorodność kwasów trans. Z tych względów producenci tłuszczów margarynowych starają się stosować metody utwardzania tłuszczów, które zapewniają małe zawartości izomerów „trans”. Wymagania małej zawartości izomerów „trans” spełniają produkty z małym udziałem tłuszczów uwodornianych, nazwane masłami roślinnymi, a zawierające tłuszcze transestryfikowane. Wytwarza się też różne produkty zawierające mieszaniny masła krowiego z olejami. Produkty te pod względem dietetycznym są korzystniejsze od masła naturalnego ze względu na mniejszą ilość cholesterolu i nasyconych kwasów, a równocześnie nie zawierają tak dużo izomerów „trans” jak margaryny twarde. W ostatnich wynikach badań na zwierzętach coraz częściej wyróżnia się niekorzystne oddziaływanie zdrowotne izomerów „Trans”, kwasów o skoniungowanych wiązańach podwójnych oraz spolimeryzowanych tłuszczów, przypisując im oddziaływania miażdżycogenne, teratogenne i nowotworowe. Chociaż wyniki doświadczeń na zwierzętach nie można bezpośrednio przekładać na oddziaływanie na organizm człowieka to problem stał się bardzo aktualny. W sprawie zdrowotności tłuszczów najbardziej zgodne są poglądy o korzystnym oddziaływaniu na zdrowie naturalnych olejów roślinnych bogatych w kwasy jednonienasycone

i wielonienasycone, tłoczonych na zimno. Należy też brać pod uwagę, że oleje zawierające bardzo dużo wielonienasyconych kwasów szczególnie trójnienasyconego kwasu linolenowego łatwo podlegają procesom utlenienia i polimeryzacji np. olej lniany czy słonecznikowy szczególnie w podwyższonych temperaturach i przy niedostatku naturalnych antyoksydantów jakimi są tokoferole. Spożywanie takich zmienionych tłuszczów może dać poważne niekorzystne następstwa zdrowotne. Zwraca się uwagę na szkodliwe oddziaływania aldehydów powstających na skutek utleniania nienasyconych kwasów tłuszczowych szczególnie dialdehydu malonowego.

Godne uwagi są problemy wynikające ze stosowania tłuszczów do otrzymywania przemysłowego i kulinarnego produktów smażonych i pieczonych np. frytki i różne chrupki. Dobór tłuszczu do takiego przetwórstwa nie zawsze jest właściwy, a często wielokrotne jego użycie przyczynia się do powstawania bardzo dużych ilości zmienionych i szkodliwych dla zdrowia składników. Bardzo łatwo dostrzegalne cechy organoleptyczne piekącego smaku i ostrego zapachu wskazują wtedy na możliwość występowania szkodliwych następstw zdrowotnych.

### **Witaminy**

Składniki witaminowe produktów spożywczych ogólnie rozpatrując wyrażają swój wpływ na wartość odżywczą pokarmów, a przez swoją zawartość i możliwość zaspokajania zapotrzebowania organizmu człowieka na jego stan zdrowia. Wyróżniamy produkty bogate w witaminy, które łatwo mogą dostarczyć odpowiednie ich ilości organizmowi, oraz produkty ubogie w witaminy.

Ponieważ w większości witaminy są wrażliwe na wiele czynników więc ich rzeczywista zawartość zależy od wielu czynników, jak: czas zbioru produktów roślinnych i warunki przechowywania oraz sposoby przetwórstwa przemysłowego i przygotowania kulinarnego.

Niekorzystne skutki zdrowotne wynikają tylko z niedoborów witamin w diecie człowieka powodowanych złym doбором produktów spożywczych oraz zmniejszeniem pierwotnych ilości przez różne czynniki jak niewłaściwe przechowywanie i procesy przetwórcze oraz kulinarne. Bardzo nieliczne są przykłady nadmiernych ilości witamin w diecie znane z praktycznych obserwacji. Można by tu wymienić przykład witaminy A spożywanej z dużymi ilościami wątroby zwierząt polarnych. Przeciętna dieta cywilizowanych społeczeństw nie stwarza takich sytuacji.

### **Składniki mineralne**

Bardzo podobnie można ocenić stan zdrowotny żywności pod względem składników mineralnych. Przeciętna dieta zawierająca naturalne produkty spożywcze, nie skażone przez różne czynniki cywilizacyjne czyli wynikające z działalności człowieka, nie stwarza zagrożeń zdrowotnych przez nadmierne ilości pewnych substancji mineralnych.

Szczególne znaczenie mają niektóre metale ciężkie jak: ołów, kadm i rtęć, które wg dotychczasowej wiedzy uznaje się jako szkodliwe dla organizmów zwierzęcych i dla których nie znaleziono żadnego potwierdzenia niezbędności.

Pewne minimalne ilości tych pierwiastków w produktach spożywczych uznaje się jako naturalne, pochodzące z nieskażonej gleby, wody i powietrza. Zawartości tych pierwiastków są zróżnicowane w różnych organizmach roślinnych i zwierzęcych w zależności od gatunkowych skłonności do gromadzenia. Współczynnik gromadzenia wyrażone stosunkiem zawartości pierwiastka w produkcie roślinnym w stosunku do zawartości w glebie mogą osiągnąć nawet liczbę 50, jak to ma miejsce przy pobieraniu rtęci i kadmu przez grzyby. Również niektóre pospolite rośliny warzywne, jak: pietruszka, por i marchew mogą wchłaniać duże ilości wymienionych metali. Nadmierne ilości tych pierwiastków w żywności występują na skutek skażeń środowiska naturalnego przez przemysł i nawożenie gleby nawozami sztucznymi wytwarzanymi z surowców o dużej ich ilości.

Głównymi źródłami metali szkodliwych dla zdrowia są produkty roślinne wchodzące w skład diety w dużych ilościach, jak: przetwory zbożowe, ziemniaki i warzywa.

Uwzględniając ustalone normy tygodniowego pobrania tych pierwiastków z pokarmami odpowiednie przepisy wynikające z ustawy o warunkach zdrowotnych żywności i żywienia limitują zawartości szkodliwych pierwiastków w różnych produktach. Dopuszczalne tygodniowe pobranie przez dorosłą osobę nie powinno przekraczać: 1,5 mg ołowiu, 0,4-0,5 mg kadmu i 0,3 mg rtęci.

W warunkach naszego kraju, z wyjątkiem niektórych silnie zanieczyszczonych regionów, jak: Górny Śląsk, Legnicko-Głogowski Okręg Miedziowy, produkowaną żywność nie zawiera nadmiernych ilości szkodliwych metali. Sporadycznie występują nadmierne stężenia metali z rejonów czysto rolniczych tłumaczone są błędami agrotechnicznymi nawożenia mineralnego. Skutecznymi sposobami zmniejszającymi zagrożenia regionalne spożywania nadmiernie skażonej żywności metalami są: duże urozmaicenie diety różnymi produktami i duża rynkowa wymiana towarów, która daje wymieszanie produktów z różnych terenów. To eliminuje ekstremalne regionalne narażenia. Przykładem mogą być wyniki naszych badań zawartości metali w produktach rynkowych w Legnicy. Prawie połowa żywności pochodzi spoza regionu Legnicy. Zagrożenie oddziaływania zanieczyszczeniami z Huty jest w ten sposób zmniejszone.

### **Zawartość naturalnych substancji szkodliwych dla zdrowia**

Występuje szereg różnych substancji naturalnych decydujących o przydatności danego produktu do celów żywieniowych bądź ograniczające ich użycie lub stwarzające potrzebę usuwania szkodliwych związków. Tu można wymienić szereg glikozydów np. obecnych w ziemniakach, nasionach lnu, soi i wielu innych. Obecność związków wolotwórczych w warzywach z rodziny kapustowatych daje przeciwwskazanie obfitego ich spożywania przy niedoborach jodu. Przyczyną powstania wola u dzieci może być spożywanie mleka od krów karmionych paszami z roślin takich jak: rzepak, rzepa, gorczyca, kapusta.

Zwraca się również uwagę na niekorzystne oddziaływanie inhibitorów trypsyny obecnych w roślinach strączkowych, ziemniakach, białku jaj, ziarnie żyta i pszenicy. Te sub-

stancje zmniejszają aktywność trawienną trypsyny. Przygotowanie pokarmów z tych produktów wymaga odpowiedniego traktowania termicznego. Substancje te w większości są wrażliwe na ogrzewanie co umożliwia ograniczenie ich szkodliwości dla zdrowia.

Ważnym problemem są skażenia niektórych grup żywności substancjami wytwarzanymi przez bakterie i pleśnie np. aflatoksynami. W Polsce to zagrożenie jest stosunkowo małe ze względów klimatycznych gdyż rozwój tych organizmów występuje w klimacie temperatur powyżej 28°C i przy znacznej wilgotności. Stwierdzone coraz częściej występowanie w mleku i innych produktach zwierzęcych mikotoksyn Jest związane z użytkowaniem importowanych pasz oraz niekorzystnymi warunkami klimatycznymi w okresie żniw co również jest przyczyną pleśnienia ziarna zbóż i skażenia mikotoksynami.

Od dawna już zwraca się uwagę na obecność wolnych amin w żywności. Powszechnie znane jest ich występowanie w produktach fermentowanych, np. w piwie, winie, serach, kawie, herbacie i konserwowanych przetworach mięsnych. Tworzą się one z aminokwasów, fosfolipidów i tlenu trójmetyloaminy (TMAO) i powstają za przyczyną endogennych enzymów ale głównie przy udziale dekarboksylaz drobnoustrojów. Mogą też powstawać na skutek ogrzewania z kefalin oraz aminowania aldehydów. Metyloaminy obficie występują w wielu gatunkach ryb morskich w postaci tlenu trójmetyloaminy (TMAO) nawet do 0,1%.

W procesach wywoływanych przez enzymy bakterii w czasie przechowywania ryb po zasnieniu powstają wolne aminy głównie trójmetyloamina T.M.A., których zawartość jest swoistym wskaźnikiem psucia się ryb morskich. Rozkład TMAO prowadzi do powstawania dwumetyloaminy i aldehydu mrówkowego. Ponieważ procesy te zachodzą również w mrożonych rybach, więc przy długim przechowywaniu następuje twardnienie mięsa na skutek zmian struktury białka. Poza zmianami organoleptycznymi substancje te są też szkodliwe dla zdrowia. Ryby słodko wodne mają mało TMAO.

W produktach fermentowanych i produktach nieświeżych powstaje dużo wolnych amin z różnych aminokwasów na skutek działania endogennych enzymów i skażeń mikrobiologicznych. Szczególnie dużo tyraminy do - 0,1% zawierają niektóre sery. W produktach rybnych największe znaczenie ma histamina powodująca zatrucia pokarmowe zepsutymi rybami makrełowatymi i innymi o ciemnym mięsie. Niewiele histaminy tworzy się w mięsie dorsza do 1 mg % w rybie na granicy przydatności do spożycia i 5 razy więcej w zepsutej. W 1 g mięsa makreli, tuńczyka i sardynki w stanie bliskim zepsucia może być kilkaset mg histaminy.

Toksycznymi aminami powstającymi w mięsie zepsutym zwierząt rzeźnych mogą być aminy: powstające z lizyny - kadaweryna, z glutaminy - putrescyna i spermidyna, a z argininy - spermina.

### **Substancje obce w żywności**

Obecność substancji obcych w żywności stanowi obszerny problem o bardzo zróżnicowanym znaczeniu zdrowotnym. W ogólności należy rozróżnić substancje bardzo liczne

stosowane celowo, do których zalicza się wiele związków chemicznych uznanych jako dozwolone do właściwych celów i w odpowiednich ilościach oraz substancje pochodzące z zanieczyszczeń przemysłowych i środowiskowych. Pierwszą grupę, w której najważniejsze są konserwanty, uważa się jako uzasadnione potrzebami technik przetwórczych, przechowywania w Intencji zachowania bądź poprawy jakości zdrowotnej żywności. Druga grupa obejmuje niepożądane w odniesieniu do rodzaju lub ilości substancje przechodzące do żywności przypadkowo, które uznaje się jako szkodliwe dla zdrowia i pogarszające jakość wielu produktów. Powinno się maksymalnie ograniczać zanieczyszczanie żywności takimi substancjami. Wśród nich należy wymienić związki toksyczne metali, azotany i azotyny, nitrozoaminy, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne i inne.

Możliwość ograniczania tych skażeń zależy głównie od stosowania ekologicznych procesów przemysłowych oraz poprawnego i racjonalnego użycia pestycydów i innych substancji w rolnictwie i hodowli zwierząt użytkowych.

Zakreślony zarys najważniejszych zagadnień związanych z jakością żywności uzasadnia potrzeby zwrócenia uwagi na wiele spraw związanych z produkcją żywności dla zapewnienia jej najlepszych własności zdrowotnych.

Piśmiennictwo u autora.

**Prof. dr Reiner H. Müller, S.A. Runge**

Instytut Farmaceutyczny,  
Oddział Technologii Farmaceutycznej,  
Biofarmacji i Biotechnologii Wolnego Uniwersytetu w  
Berlinie, Kelchstr. 31, D-12169 Berlin, Niemcy  
Wygłoszono 03.06.1996

## **Celowane podanie leku za pomocą koloidalnych nośników**

### **1. Wstęp**

Szereg substancji leczniczych z powodu ich niepożądanych działań znajduje w lecznictwie jedynie ograniczone zastosowanie a wiele z nich nie zostaje dopuszczonych do lecznictwa. Na przykład niektóre cytostatyki mogą być podawane tylko w niższych dawkach niż by to wynikało z optymalnej ich dawki leczniczej. Pod wpływem sumujących się dawek leczniczych mogą wystąpić wysokie poziomy leku we krwi prowadzące do niepożądanego działania (np. wysokie stężenie amfoterycyny wywołuje działanie nefrotoksyczne). Niektóre substancje lecznicze o wysokiej aktywności, otrzymywane na drodze inżynierii genetycznej, ze względu na ich toksyczność nie znajdują zastosowania w lecznictwie bądź są stosowane w ograniczonym zakresie. Przy stosowaniu substancji o wysokim współczynniku nekrotycznym w stosunku do nowotworów (WWN) obok przewidywanego działania wywołują ogólne uaktywnienie przemiany materii, w następstwie czego dochodzi do wyniszczenia organizmu. Wiele substancji osiąga niewystarczające stężenie w miejscu przewidywanego działania a wysokie stężenie w innych tkankach, wywierając w nich niepożądane działania. Optymalizacja terapii w przypadku tych substancji jest możliwa za pomocą celowanego podania leku.

W literaturze naukowej wyróżnia się trzy definicje celowanego podawania leku.

1. Zastosowanie postaci leku o kontrolowanej szybkości uwalniania substancji leczniczej zapewniającej optymalny poziom terapeutyczny leku (controlled drug release).
2. Celowane podanie substancji leczniczej do miejsca działania, co jest określane jako Drug Targeting.
3. Kombinacja według sposobu 1 i 2 stanowiącej idealny sposób celowanego podawania leku.

## 2. Założenia celowanego podawania leków

Do wyboru istnieje kilka metod pozwalających na uzyskanie celowanego podawania leku. Cel ten można osiągnąć bądź za pomocą nośników molekularnych bądź przez zastosowanie nośników wielkdrobinowych w postaci stałych cząstek.

Celowane podanie leku na poziomie molekularnym polega na sporządzaniu np.: kompleksów substancji leczniczych z przeciwciałami. Po podaniu dożylnym tych połączeń przeciwciało służące jako „celownik” odszukuje właściwe komórki. Ten sposób postępowania daje dobre efekty w diagnostyce nowotworów za pomocą radioaktywnych izotopów (1). Podstawową zaletą tego postępowania jest rozmiar cząsteczki tych połączeń, gdyż po dożylnym ich podaniu z łatwością przenikają z krwioobiegu do tkanek. W przeciwieństwie do diagnostyki zastosowanie tych kompleksów do celów leczniczych jest ograniczone lub niemożliwe. Aby uzyskać w komórce docelowej terapeutyczny poziom leku musi w niej nastąpić akumulacja określonej ilości molekuł substancji leczniczej. W wielu wypadkach liczba receptorów przeciwciał na powierzchni komórki jest nie wystarczająca do uzyskania terapeutycznego stężenia substancji leczniczej, możliwej do uzyskania za pomocą kompleksów lek - przeciwciało. Jedną z dróg rozwiązania w tym wypadku jest zastosowanie odpowiedniego nośnika. Do tego celu stosuje się przeciwciała związane z albuminą ludzką. Tak zmodyfikowana albumina ludzka ma zdolność chemicznego wiązania znacznej ilości cząsteczek substancji leczniczych. Otrzymane w ten sposób agregaty albuminowe mogą być w dużym stopniu wysycane substancją leczniczą. Agregaty te ze względu na swe rozmiary i zmodyfikowaną budowę są rozpoznawane przez makrofagi jako ciała obce. W ciągu kilku minut zostają w 90% podanej dawki wychwycone przez komórki Kupffera w wątrobie i w około 5% przez makrofagi w śledzionie (2).

Istnieje również alternatywna metoda celowanego podania leku za pomocą nośników wielkdrobinowych (tzw. carrier), przy czym do tego celu są stosowane nośniki stałe jak Nanokapsułki oraz nośniki płynne jak emulsje i liposomy. Z preparatów handlowych w których wykorzystano emulsje do tego celu można wymienić Diazepan-Lipuro i Etomidat-Lipuro zawierające diazepam względnie etomidat jako substancje lecznicze. Preparatem handlowym na bazie liposomów jest np. AmBisome zawierający amfoterycynę B. Dzięki przedłużonemu uwalnianiu amfoterycyny B z liposomów w osoczu utrzymuje się określone stężenie tego antybiotyku, uzyskując równocześnie osłabienie jego nefrotoksyczności. Nanokapsułki nie znalazły dotychczas praktycznego zastosowania jako nośniki substancji leczniczych.

W porównaniu do takich nośników wielkdrobinowych jak emulsje i liposomy, jak również koloidalnych nośników micelarnych (np. Valium MM), nanokapsułki sporządzone ze stałych polimerów stanowią matrycę cechującą się następującymi zaletami:

1. Ze stałej matrycy łatwiej jest regulować szybkość uwalniania substancji leczniczej.
2. Degradacja polimeru stanowiącego matrycę trwa dłużej niż metabolizm emulsji o/w (zwykle 3 do 4 godzin) czy liposomów. Umożliwia to dłuższe uwalnianie substancji leczniczej.

3. Umieszczenie substancji leczniczej w matrycy ze stałych polimerów chroni ją skutecznie przed rozkładem np. przez hydrolizę.

Powody dla których nanokapsułki mimo swych zalet nie znalazły dotychczas zastosowania jako nośnik substancji leczniczej dla leku handlowego będą dyskutowane szczegółowo w rozdziale 4.1.

### **3. Swoiste wiązanie nanokapsulek przez tkanki**

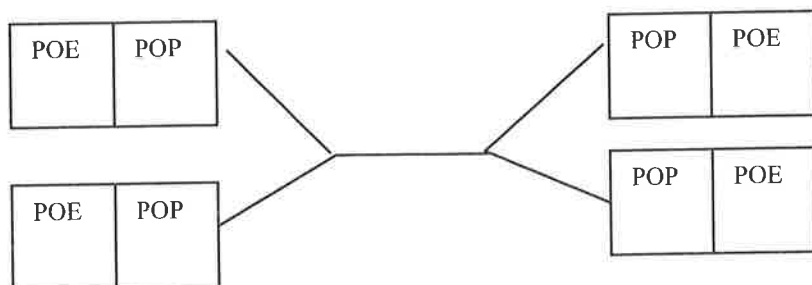
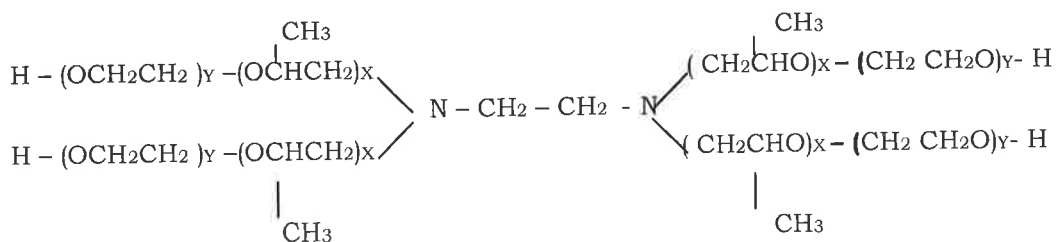
#### **3.1. Przykłady wykorzystania swoistości tkankowej**

Po dożylnym podaniu do organizmu obcych substancji w formie stałych cząstek (nanokapsulek) następuje aktywacja układu odpornościowego co prowadzi do rozpoznania ich przez makrofagi. Podane dożylnie stałe substancje ulegają w ciągu około 5 minut w 90% wychwyceniu na drodze fagocytozy przez komórki Kupffera w wątrobie oraz w około 5% przez makrofagi w śledzionie (2). Zdolność kumulacji w wątrobie i śledzionie stałych substancji w formie zmikronizowanej stanowiących nośnik substancji leczniczej może być wykorzystana do celowanego podania leku do tych organów. Szczególnie nadaje się wykorzystanie fagocytozy przez makrofagi do leczenia schorzeń, których przyczyny są zlokalizowane w makrofagach układu siateczkowo-śródbłonkowego tych organów. Ten sposób kierowania leku jest określany jako tak zwany „naturalny” albo „pasywny”. Wychwycenie leku na nośniku przez makrofagi wątroby lub śledziony stwarza duże niedogodności jeżeli lek ma być skierowany do innych kompartmentów, np. przy celowanym podaniu leku do szpiku kostnego albo celem przedłużenia jego cyrkulacji w krwioobiegu gdzie nośnik z lekiem miałby stanowić tzw. depot (zapas) służący do sterowanego uwalniania substancji leczniczej.

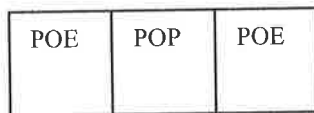
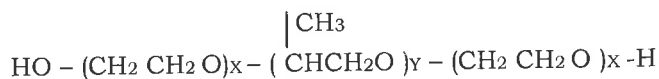
Aktywacji układu odpornościowego można uniknąć przez zaprogramowaną modyfikację powierzchni stałych cząstek nośnika, ich powierzchnia powinna być:

1. hydrofilowa oraz
2. nie posiadać ładunku.

Na hydrofilowej powierzchni nie następuje wiązanie dopełniacza. W badaniach *in vivo* stwierdzono dodatkowo, że cząstki stałe nie zawierające ładunku tylko w niewielkim stopniu są wychwytywane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. Oczywiście określone grupy funkcyjne mające własny ładunek są rozpoznawane jako ciało obce. Istnieje jednak prosty sposób modyfikacji powierzchni lipofilowych cząstek stanowiących stałe nośniki poprzez adsorpcję na ich powierzchni hydrofilowych polimerów. Do tego celu mogą być zastosowane Polaksamina 908 i Poloksamer 407 - ryc. 1 a i b.



Ryc. 1a



Ryc. 1b

**Ryc. 1. Budowa chemiczna hydrofilowych polimerów Poloksaminy 908 i Poloksameru 407.**

Polimery te mają w centralnej części cząsteczki hydrofobowe odcinki polioksypropylenowe (POP) a na ich końcach hydrofilowe łańcuchy polioksyetylenowe (POE).

Te polimery ulegają adsorpcji na powierzchni stałych cząstek na zasadzie oddziaływań hydrofobowych. Aby zmodyfikować powierzchnię lipofilową nanokapsulek, miesza się ich zawiesinę z roztworem odnośnego polimeru. Na ich powierzchni tworzy się warstwa adsorpcyjna odnośnego polimeru o grubości około 13 nm. Polimery ulegają adsorpcji na powierzchni tych cząstek poprzez oddziaływanie hydrofobowego odcinka polioksypropylenowego a końcowe hydrofilowe odcinki łańcucha polioksyetylenowego są skierowane na zewnątrz nadając powierzchni tych cząstek właściwości hydrofilowe bez ładunku.

Osiągnięcie żądanej swoistości tkankowej po podaniu donaczyniowym zostanie przedstawione na trzech wybranych modelach. Jako preparaty modelowe wykorzystano nanokapsułki zbudowane z polistyrolu. Polistyrol nie ulega w organizmie biodegradacji, dzięki czemu w eksperymencie zostały wyeliminowane zakłócenia związane z ewentualną eliminacją nanokapsulek na tej drodze. Użyte do badań polistyrolowe nanokapsułki zostały znakowane radioaktywnym  $^{131}\text{J}$  i podane w postaci iniekcji do żyły brzożnej ucha królika.

W badaniach zastosowano następujące warianty:

1. Polistyrolowe nanokapsułki o średnicy 60 nm, których powierzchnię nie poddano modyfikacji.
2. Polistyrolowe nanokapsułki o tej samej średnicy, których powierzchnię zmodyfikowano poprzez adsorpcję Poloksaminy 908 (=PS-908).
3. Identyczne nanokapsułki, których powierzchnię zmodyfikowano za pomocą Poloksameru 407 (=PS=407).

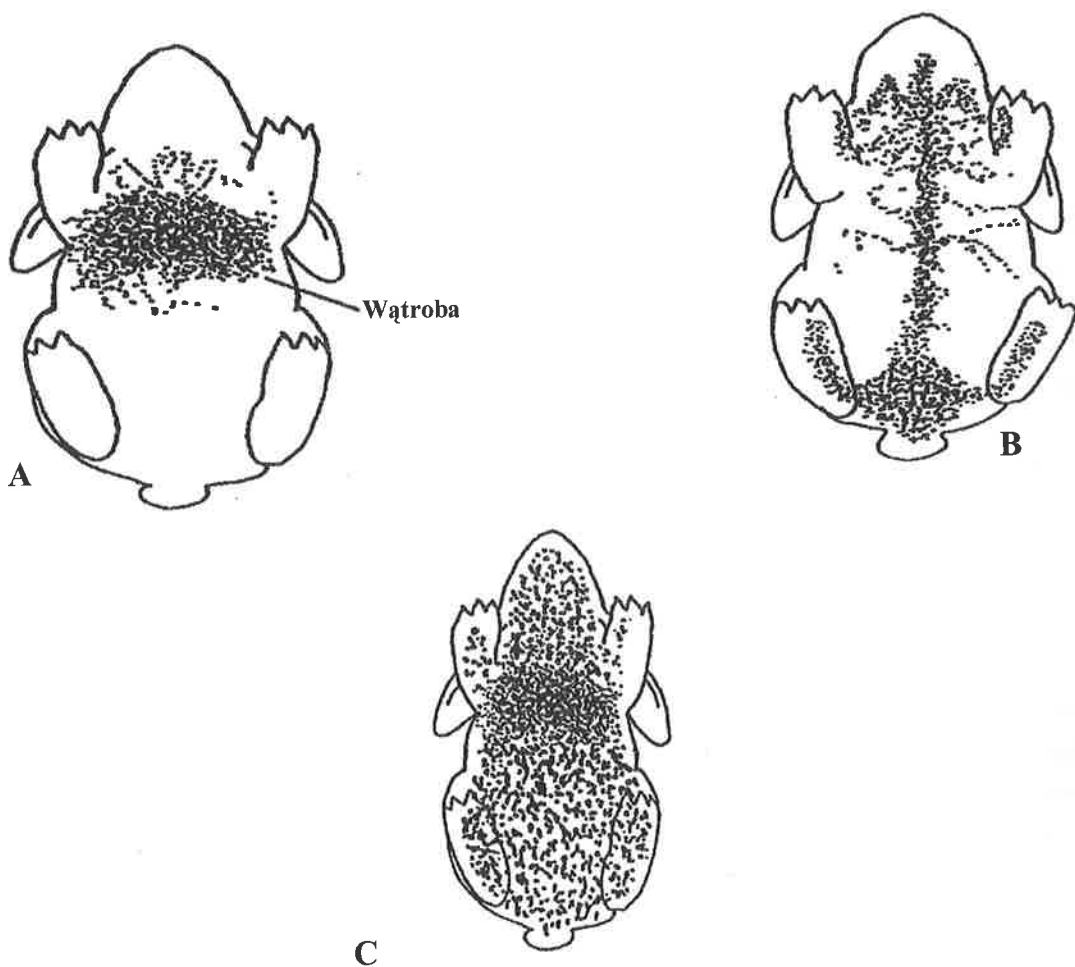
Dystrybucję nanokapsulek w organizmie królika oznaczono za pomocą scyntygrafii całego królika.

Rycina 2 (po lewej) przedstawia scyntygram uzyskany po podaniu dożylnym niemodyfikowanych nanokapsulek.

Z powodu ich hydrofobowej powierzchni wystąpiła aktywacja układu odpornościowego, nanokapsułki uległy w ciągu 5 min wychytowi przez wątrobę, a najwyższa radioaktywność wystąpiła w miejscu tego organu.

Nanokapsułki, na których zaadsorbowano Poloksaminę 908 posiadały powierzchnię hydrofilową bez ładunku, nie zostały rozpoznane przez makrofagi jako ciała obce i nie ulegały fagocytozie, pozostając w krwioobiegu i cyrkulując wraz z krwią. Na scyntygramie jest widoczna radioaktywność w całym organizmie królika, co świadczy, że Nanokapsułki pokryte Poloksaminą 908 krążą wraz z krwią - ryc. 2 w środku.

Poprzez modyfikację nanokapsulek za pomocą Poloksameru 407 uzyskano również hydrofilowe nanokapsułki. Ich powierzchnia nie była jednak tak hydrofilowa jak pod wpływem Poloksaminy 908. W tym wypadku nastąpiła na ich powierzchni adsorpcja protamin osocza, które pośredniczyły w ich wychycie przez komórki nabłonkowe naczyń włosowatych w szpiku kostnym. Na scyntygramie można wyróżnić kośćce królika - ryc. 2 po prawej.



**Ryc. 2. Scyntygramy królików po podaniu dożylnym nanokapsulek poliestrowych jako modelowego nośnika substancji leczniczej.**

- A. - hydrofobowe nanokapsułki kumulują się w wątrobie, na scyntygramie widoczna jest jedynie wątroba.
- B. - nanokapsułki, których powierzchnię zmodyfikowano Poloksamerem 407 uległy kumulacji w szpiku kostnym.
- C. - nanokapsułki o powierzchni hydrofilizowanej za pomocą Poloksaminy 908 zapobiegają aktywacji układu odpornościowego i unikają fagocytozy przez makrofagi, cyrkulując wraz z krwią. Radioaktywność przedstawiona na scyntygramie świadczy o ich dystrybucji w całym organizmie.

### **3.2. Podstawy swoistości tkankowej nanokapsulek**

Czynnikiem podstawowym wpływającym na dystrybucję nanokapsulek do poszczególnych kompartmentów organizmu po podaniu dożylnym są fizykochemiczne właściwości ich powierzchni np. hydrofobowość lub wiązanie z białkami osocza. Przyłączone do powierzchni nanokapsulek białka wpływają na ich rozmieszczenie w organizmie, służą jako pośredniki wiązania z określonymi komórkami. Tak pośredniczy apolipoproteina E np. w wiązaniu z hepatocytami poprzez znajdujące się na ich powierzchni receptory apo E. Białka układu odpornościowego pośredniczą w wiązaniu z makrofagami.

Z tych doświadczeń wynika następująca zależność: właściwości powierzchni nanokapsulek są odpowiedzialne za wiązanie określonych białek. Białka te znowu są odpowiedzialne za gromadzenie się nanokapsulek w określonych komórkach czy organach organizmu. Jest to tzw. „wybiórcza adsorpcja białek” osocza.

### **3.3. Docelowe podanie leku w oparciu o „wybiórczą adsorpcję białek”**

Przedstawiona wyżej zależność może być również wykorzystana do celowanego podania leku (Targeting). Hydrofobowa powierzchnia nanokapsulek może być tak modyfikowana aby po dożylnym ich podaniu wiązały się z nimi tylko te białka osocza, które skierują je do określonych komórek docelowych. Zaadsorbowane białka osocza powinny spowodować swoiste wiązania nanokapsulek z tkankami organizmu. Takie postępowanie zostało określone jako metoda „wybiórczej adsorpcji białek” (2, 4). Zastosowanie tej metody jest atrakcyjną alternatywą dotychczasowej metody polegającej na wiązaniu na powierzchni nanokapsulek swoistych przeciwciał.

Najkorzystniejsze byłoby oczywiście wiązanie właściwych białek osocza na powierzchni nanokapsulek przed ich podaniem dożylnym. Takie postępowanie wyeliminowałoby wpływ indywidualnych zmian zawartości białek i ich składu w krwi pacjentów w celowanym podaniu leku.

Należy jednak zaznaczyć, że obecnie nad tym zagadnieniem są prowadzone badania aby potwierdzić zależności między „fizykochemicznymi właściwościami powierzchniowymi - przebiegiem adsorpcji białek krwi - dystrybucją w organizmie”.

Otwiera to nowy kierunek badań.

## **4. Podawanie leku za pośrednictwem lipidowych nanokapsulek (Solid Lipid Nanoparticles - SLN)**

### **4.1. Porównanie koloidowych nośników substancji leczniczych**

Podstawowymi zaletami wynikającymi z zastosowania emulsji jako nośników substancji leczniczych jest ich dobra tolerancja oraz łatwa produkcja na skalę przemysłową. Wadą ich jest to, że substancja lecznicza zawarta w kuleczkach olejowych po podaniu dożylnym

nym dyfunduje do osocza w ciągu kilku sekund a nawet milisekund. Następuje uderzeniowe uwolnienie substancji leczniczej do osocza.

Zastosowanie nanokapsulek ze stałych polimerów zapobiega tak gwałtownemu uwalnianiu substancji leczniczej, przy czym istnieje możliwość sterowania tym procesem.

Jednak nie opracowano dotychczas technologii przemysłowych ich produkcji, jak również jest otwarta sprawa ich dopuszczenia do stosowania przez właściwy urząd służby zdrowia.

Zalety emulsji i nanokapsulek ze stałych polimerów można połączyć, jeżeli w miejscu kuleczek płynnej emulsji zostanie zastosowany stały tłuszcz. Otrzymamy wtedy stałe nanokapsułki, w których płynne kuleczki emulsji zostały zestalone. Nanokapsułki ze stałego tłuszczu są określane jako Solid Lipid Nanopartiecles (SLN). Jak to zostanie bliżej opisane w rozdziale 4.2. są łatwe w produkcji na skalę przemysłową metodą homogenizacji wysokociśnieniowej (5), ponadto dzięki zastosowaniu fizjologicznych lipidów są dobrze znoszone, stwarzając liczne możliwości zastosowań w kosmetyce (rozdział 4.3.) i w lecznictwie (rozdział 4.4.).

#### **4.2. Technologia przyrządzania SLN i inkorporowania substancji leczniczej**

Zasadniczo Istnieją dwie metody otrzymywania SLN:

1. Homogenizacja na gorąco
2. Homogenizacja na zimno

W metodzie otrzymywania na gorąco tłuszcz stapia się, substancję leczniczą rozpuszcza się na gorąco, następnie jej roztwór w upłynnionym tłuszczu miesza się z wodnym roztworem tenzydu o tej samej temperaturze. Dyspergowanie stopionej fazy lipidowej przeprowadza się za pomocą mieszadła szybkoobrotowego otrzymując „emulsję wstępną” o dużych kuleczkach. Emulsję wstępną podgrzewa się następnie do temperatury powyżej topnienia fazy lipidowej i poddaje dalszemu rozdrabnianiu w homogenizatorze wysokociśnieniowym przy ciśnieniu 100 do 1500 barów, powtarzając ten zabieg do trzech razy. Otrzymuje się gorącą emulsję o/w, po jej ochłodzeniu faza lipidowa zestala się, z kuleczek emulsji powstają w ten sposób nanokapsułki ze stałego tłuszczu - ryc. 3.

Do SLN można inkorporować poza lipofilowymi substancjami leczniczymi również substancje hydrofilowe oraz substancje nierozpuszczalne w oleju. Celem inkorporacji hydrofilowych substancji leczniczych wkrapla się ich wodne roztwory z dodatkiem tenzydu do stopionego tłuszczu, roztwór ten dysperguje się w fazie tłuszczowej, przy czym większa część wody odparowuje a substancja ulega solubilizacji w tłuszczu za pośrednictwem tenzydu. Zastosowanie homogenizacji na gorąco w tym przypadku nie wchodzi w rachubę. Po wprowadzeniu stopionego tłuszczowego roztworu substancji leczniczej do gorącego roztworu tenzydu hydrofilowa substancja lecznicza uległaby natychmiast rozdziałowi pomiędzy fazą wodną i olejową. Żeby temu zapobiec stosuje się w tym wypadku homogenizację na zimno. Roztwór hydrofilowej substancji leczniczej w stopionej mieszaninie tłuszcz-

czu i tenzydu ochładza się. Zestalony stop miele się w obecności suchego lodu lub płynnego azotu otrzymując w tym procesie mikrocząstki. W tych warunkach tłuszcz staje się łamliwy i łatwiejszy do mielenia. Otrzymane tłuszczowe mikrocząstki o wymiarach 50 do 100  $\mu\text{m}$  zawiesza się w zimnym roztworze tenzydu. Otrzymaną zawiesinę zestalonego tłuszczu poddaje się w temperaturze pokojowej lub obniżonej procesowi homogenizacji wysokociśnieniowej. Siły kawitacji w homogenizatorze wysokociśnieniowym prowadzą do dalszego rozdrabniania mikrocząstek do lipidowych nanokapsulek - ryc. 4. Unika się w ten sposób stopienia tłuszczu zapobiegając równocześnie dyfuzji substancji leczniczej do wody lub ją minimalizując. Część substancji leczniczej zwykle przedostaje się do fazy wodnej, gdyż przy rozdrabnianiu zostają odsłonięte nowe powierzchnie z których hydrofobowa substancja może przedostawać się do fazy wodnej.

Nierozpuszczalne substancje lecznicze rozdrabnia się do nanokryształów i dysperguje się w stopionym tłuszczu. W dalszym postępowaniu można zastosować homogenizację na gorąco albo na zimno. Jako substancję modelową zastosowano zawiesinę namagnesowanych cząstek (6). Cząstki te stanowił zmikronizowany tlenek żelaza o wymiarach od 5 do 20 nm, które są między innymi stosowane w tomografii rezonansu magnetycznego (TRM jako środek kontrastowy). W tych badaniach zostało zasadniczo wykazane, że również nierozpuszczalne substancje nadają się do stosowania w SLN,

Przy zoptymalizowanej recepturze wodna zawiesina SLN jest trwała przez trzy lata. Jako alternatywną metodę otrzymywania zawiesin SLN rozpatruje się ich otrzymywanie na drodze liofilizacji w obecności substancji osłaniających (kryoprotektorów) albo -jako bardziej ekonomiczną metodę rozprawy (5).

### **4.3. Zastosowanie SLN w kosmetykach**

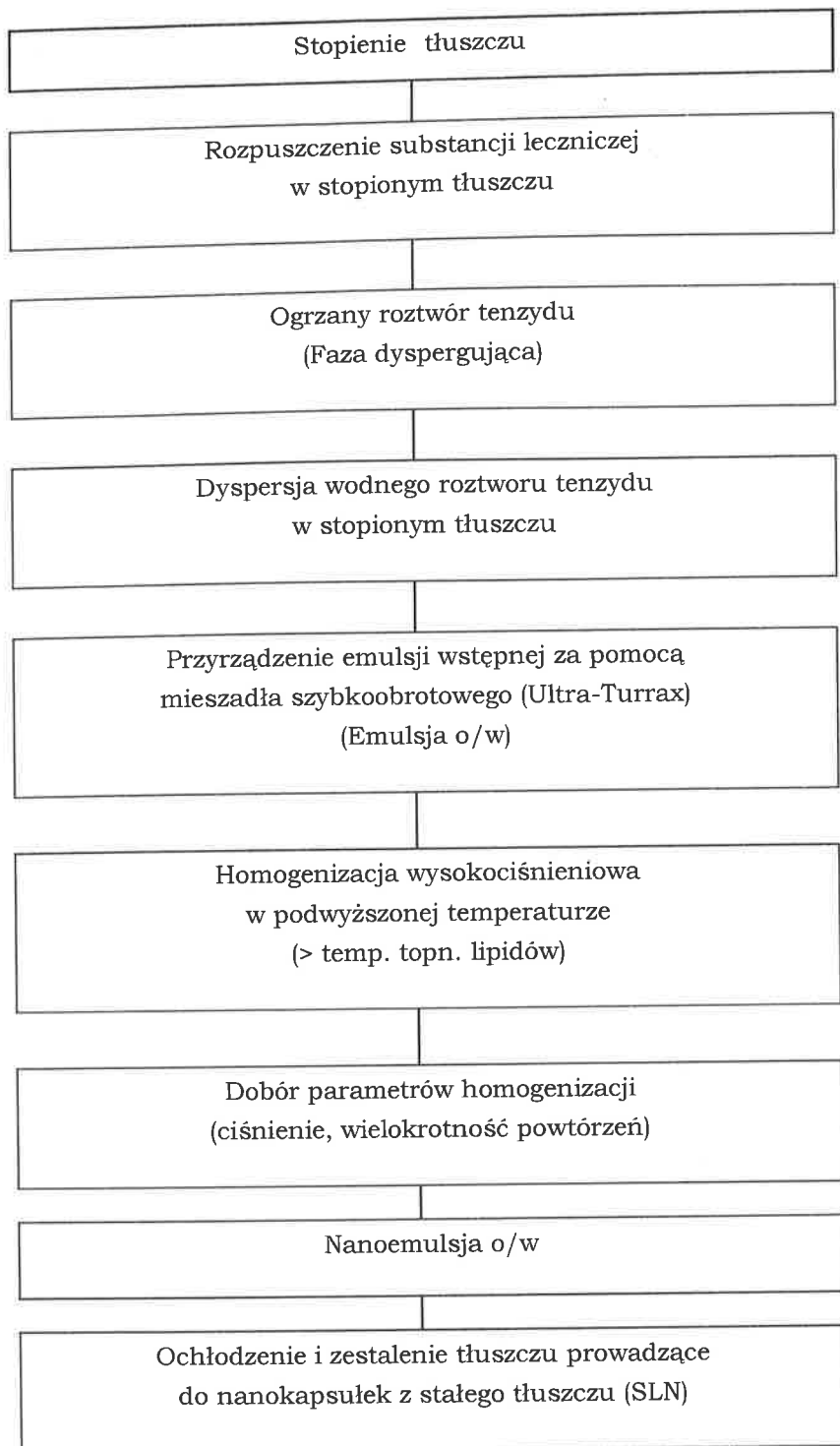
Nanokapsułki z zestalonego tłuszczu mogą być dodawane do kosmetyków już znajdujących się na rynku. Do wykorzystania mogą służyć następujące SLN.

1. SLN z czystego tłuszczu bez dodatku substancji czynnej
2. SLN z dodatkiem substancji czynnej tzw. obciążone nanokapsułkami z zestalonego tłuszczu.

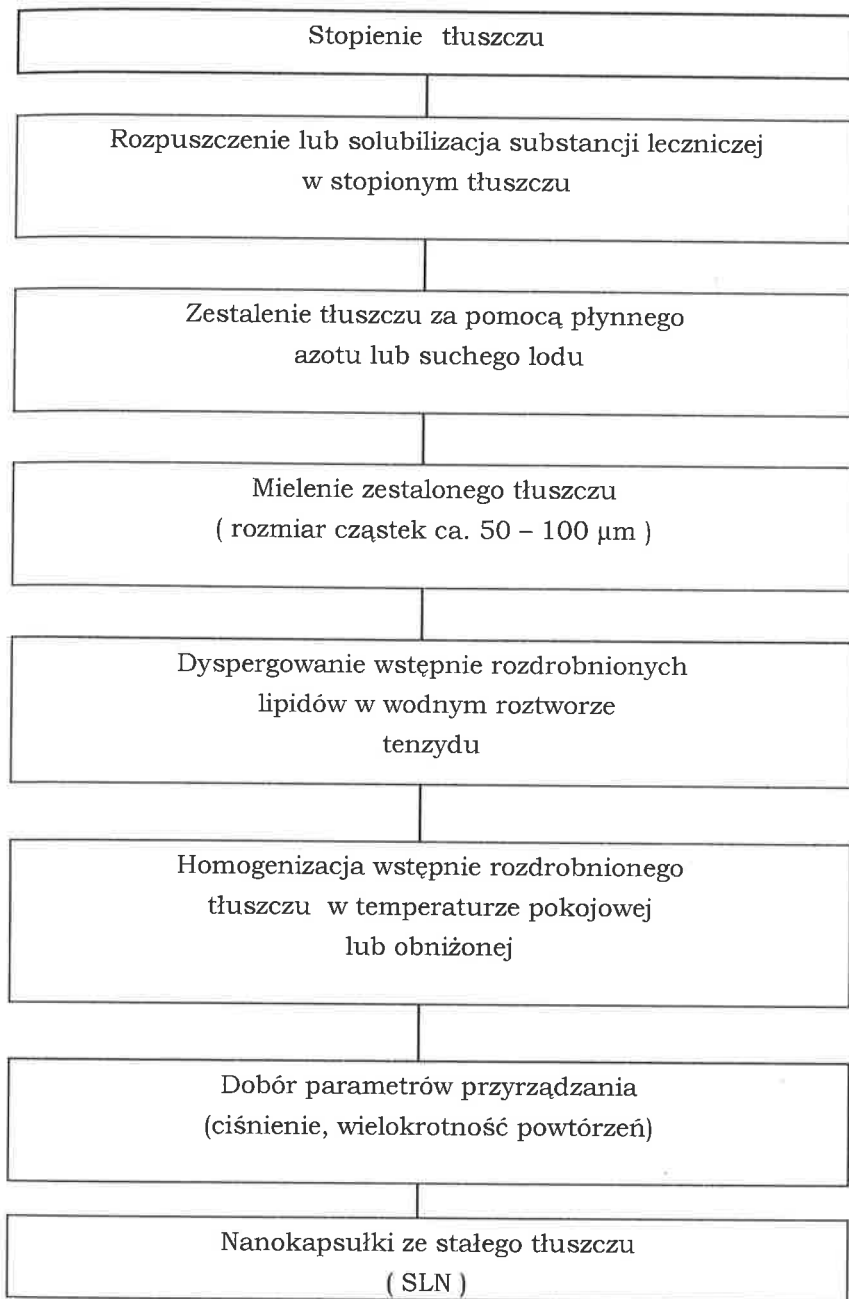
Przy zastosowaniu nie obciążonych nanokapsulek należałoby je sporządzić z tłuszczu służących do pielęgnacji skóry lub lipidów występujących w skórze (np. ceramidów). W przeciwieństwie do emulsji o kuleczkach w zakresie (im bierze się pod uwagę w tym wypadku dwie następujące ich zalety:

1. Silną przyczepność nanokapsulek do skóry i zdolność tworzenia ochronnego filmu.
2. Wnikanie SLN w wolne przestrzenie między zrogowaciałymi komórkami i zdolność regeneracji bariery lipidowej zrogowaciałego naskórka.

Nanokapsułki wykazują generalnie silne właściwości adhezyjne do powierzchni. Zastosowanie SLN stanowi zaletę w porównaniu do tradycyjnych preparatów emulsyjnych. Podobnie jak w przypadku liposomów, następuje tworzenie się filmu ochronnego na skórze.



**Ryc. 3. Schemat przyrządzania nanokapsulek ze stałego tłuszczu przez homogenizację na gorąco.**



**Ryc. 4. Przyrządzanie nanokapsulek ze stałego tłuszczu przez homogenizację na zimno. Przez homogenizację zawiesiny zestalonego tłuszczu zapobiega się jego upłynnieniu dzięki czemu straty hydrofilowej substancji leczniczej do fazy wodnej zostają zminimalizowane.**

Dzięki małym rozmiarom - nanokapsułki z zestalonego tłuszczu można uzyskać nawet o średnicy 80 nm - mogą również wnikać do mikroporów filmu lipidowego między komórkami *stratum corneum*. Przewiduje się że będą miały podobne do liposomów właściwości wnikania. Zaletą SLN jest to, że w skład tych nanokapsulek mogą wchodzić w 100% lipidy służące do pielęgnacji skóry, podczas gdy do liposomów można wprowadzić tylko nieznaczne ilości tłuszczów służących do tego celu.

SLN zawierające substancje czynne mają w kosmetykach tę zaletę, że w przeciwieństwie do liposomów zawarte w nich substancje lepiej chronią przed chemicznym rozkładem (np. przed hydrolizą). Otwiera to możliwość dla nie znajdujących dotychczas w kosmetyce zastosowania substancji wrażliwych na hydrolizę. Dalszą zaletą SLN jest maskowanie intensywności zabarwienia wprowadzonych substancji aktywnych, gdy niepożądane jest zabarwienie końcowego produktu.

Obecnie są prowadzone badania nad zdolnością wnikania SLN do zewnętrznych warstw skóry, nad działaniem ochronnym jak i działaniem stabilizującym rozkład zawartych w nich substancji aktywnych. Dla nanokapsulek ze stałego tłuszczu (SLN) zaproponowano nazwę handlową, „Perłki Lipidowe” (Lipoperls).

#### 4.4. Zastosowanie SLN w lekach

SLN mogą być wykorzystane w wielu przypadkach w tradycyjnych postaciach leku. W postaci wodnej zawiesiny mogą być bezpośrednio stosowane w dermatologii, z innych zastosowań można wymienić pędzlowanie oraz możliwość zastosowania w okulistyce. Między innymi profesor Gąsko z Uniwersytetu w Turynie wykazał, że czas działania substancji leczniczej w lekach ocznych zawartych w SLN uległ znacznemu przedłużeniu (7). Można to wyjaśnić właściwościami adhezyjnymi SLN do oka, ponadto ich usuwanie przez kanał łzowy jest spowolnione. Istnieje również możliwość stosowania SLN w lekach doustnych, otrzymanymi metodą rozpyłową lub na drodze liofilizacji nanokapsułkami można napełnić kapsułki żelatynowe lub je tabletkować.

SLN w formie proszku można również proponować w postaci saszetek. Przed użyciem pacjent może je dyspergować w wodzie lub soku owocowym. Można również zastosować SLN w postaci peletek, w tym celu substancje pomocnicze zarabia się bezpośrednio wodną zawiesiną nanokapsulek na ciasto służące do ich formowania (8).

W przypadku leków do podawania parenteralnego zawierających SLN są stawiane najwyższe wymagania. Zawartość lipidowych nanokapsulek w iniekcji musi być tak dobrana aby zapobiec embolii naczyń włosowatych.

Wymagane jest również aby wodne zawiesiny nanokapsulek do celów klinicznych wykazywały odpowiednią trwałość w czasie przechowywania. Interesujący zakres zastosowań otwiera się dla SLN w nowo pojawiających się preparatach, które już są dostępne na rynku, ale zawierają nieodpowiednie substancje pomocnicze. Jako przykład może tu służyć preparat Taxol, który jako iniekcja zawiera tenzyd Cremophor EL, który może powodować anafilaktyczne reakcje. Alternatywnym rozwiązaniem byłoby rozpuszczalną w lipi-

dach substancję leczniczą paclitaxel inkorporować do stabilizowanych za pomocą lecytyny nanokapsulek ze stałego tłuszczu. Dalsze możliwości ich wykorzystania to ich zastosowanie jako nośników leków (Targeting) dla cytostatyków. Za ich pomocą można obniżyć odpowiednio niepożądane działania cytostatyków. Jako przykład można tu wymienić heksadecylofosfocholiny, która znajduje się w handlu pod nazwą Miltefosin. Oprócz postaci doustnej nie dysponujemy jej roztworem do stosowania parenteralnego. Powodem tego jest silne działanie hemolityczne heksadecylofosfocholiny. W naszych badaniach wykazano, że wprowadzenie heksadecylofosfocholiny do SLN obniża jej działanie hemolityczne 1000-krotnie. Preparaty iniekcyjne z zastosowaniem SLN stają się jak widać realne.

Jakie zalety SLN mogą być wykorzystane do doustnego podania leków, są to przede wszystkim trzy aspekty:

1. Osiągnięcie powtarzalnej biodostępności.
2. Zwiększenie biodostępności substancji leczniczych.
3. Umożliwienie stosowania na drodze doustnej substancji, które w przewodzie pokarmowym ulegają rozkładowi np. peptydy.

Wiele substancji leczniczych wykazuje bardzo zmienną dostępność biologiczną, szczególnie zależną od stopnia wypełnienia żołądka. Duża zmienność dostępności biologicznej była obserwowana przed wielu latami w znajdującym się w handlu preparacie cyklosporyny (Sandimmun) firmy Sandoz. Dane z literatury wskazują, że podanie substancji leczniczej w formie nanokapsulek znacznie zminimalizują te niedogodności względnie całkowicie usuną jak to ma miejsce w przypadku Naproksenu (9). Istnieją również doniesienia o wpływie SLN na zwiększenie dostępności biologicznej np. w przypadku Dana-zolu (9). Te efekty można wyjaśnić właściwościami adhezyjnymi nanokapsulek, na które nie wywiera istotnego wpływu zawartość przewodu pokarmowego. Substancje które w przewodzie pokarmowym ulegają enzymatycznej hydrolizie, mogą być chronione przed rozkładem ich inkorporacją do SLN.

Nanokapsułki tłuszczowe przyczepiają się do błon śluzowych przewodu pokarmowego, substancja lecznicza ulega więc uwolnieniu w bezpośrednim sąsiedztwie miejsca wchłaniania i dzięki następującej relatywnie szybkiej resorpcji ulega w niewielkim stopniu rozkładowi.

Jednym z zastosowań w dalszej przyszłości będzie zastosowanie nanokapsulek jako nośników czynnika wzrostowego do szpiku kostnego. Jest to hydrofilowa substancja, którą można by solubilizować w SLN, a następnie po odpowiedniej modyfikacji ich powierzchni np. za pomocą Poloksameru 407 w sposób celowany skierować do szpiku kostnego. Jako przykład zastosowania może tu służyć Erytropoetyna.

Aktualnie jest złożony wniosek o rejestrację nazwy zastrzeżonej SLN (10). Taka nazwa będzie zastosowana dla wszystkich nanokapsulek zawierających substancje lecznicze, przy czym w nazwie handlowej zastosowana substancja lecznicza będzie występowała jako uzupełnienie np. SLN Ciclosporin, SLN Paclitaxel, SLN A+E, SLN Erytropoetyn itd.

## 5. Podsumowanie i perspektywy zastosowań

Podanie leku w postaci nanokapsulek ma szereg zalet. Przede wszystkim stała matryca pozwala na sterowanie uwalnianiem substancji leczniczej odpowiednio do terapeutycznych wymagań. Ponadto stała matryca stanowi osłonę przed rozkładem substancji leczniczej.

Przykładowo przedstawione nanokapsułki z polistyrolu jako nośniki leku (ryc. 2) są dowodem, że po ich dożylnym podaniu mogą wykazywać duże powinowactwo do określonych tkanek. Aby uzyskać określone powinowactwo należy powierzchnię nanokapsulek modyfikować np. przez adsorpcję polimerów na ich powierzchni.

Powodem zróżnicowanego tkankowego powinowactwa jest swoista adsorpcja na ich powierzchni białek osocza po ich dożylnym podaniu. Znajomość zależności między fizykochemicznymi właściwościami powierzchni nanokapsulek i rodzajem zaadsorbowanego białka oraz uzyskane w związku z tym powinowactwo tkankowe pod wpływem tych białek może być wykorzystane do celowanego podawania leku. Białka te ukierunkowują nanokapsułki do określonego celu. W nawiązaniu do tego wprowadzono termin „wybiórcza adsorpcja białek”. Mimo tych zalet i perspektyw zastosowania nanokapsulek nie pojawił się na rynku żaden specyfik. Dotychczas nie zostały opracowane metody przemysłowej produkcji takich preparatów odpowiadające wymaganiom do rejestracji przez odpowiedni urząd.

Nanokapsułki ze stałego tłuszczu (SLN) są alternatywą dla nanokapsulek z polimerów. W przeciwieństwie do nanokapsulek otrzymanych z polimerów SLN nie są cytotoksyczne, są dobrze znoszone, produkcja ich jest tania, łatwo je otrzymać na skalę przemysłową metodą homogenacji wysokociśnieniowej. Na podstawie obecnego stanu badań istnieje możliwość przyrządzenia preparatu z nanokapsułkami do celów klinicznych pozwalającego na potwierdzenie ich zalet terapeutycznych.

Poza ich zastosowaniem w medycynie mogą być wykorzystane w kosmetyce. Dotychczas, aż do zatwierdzenia znaku towarowego, omawiane nanokapsułki są w kosmetyce określane jako Lipoperls (Perłki Lipidowe), a do celów medycznych jako nośniki substancji leczniczej, używa się skrótu SLN. W naszych laboratoriach są daleko zaawansowane badania nad dwoma preparatami kosmetycznymi, trzema preparatami leczniczymi do podania doustnego oraz jednym preparatem do podania dożylnego. Zaangażowanie w badania nad zastosowaniem SLN w lekach jest spowodowane zainteresowaniem przemysłu farmaceutycznego ich rezultatami.

Przykładowo można tu wymienić takie firmy jak Kabi Vitrum w Szwecji, Medac GmbH w Hamburgu oraz Pharmatec w Mediolanie.

Czy tłuszczowe nanokapsułki spełnią oczekiwania jako nośnik substancji leczniczej, które się w nich pokłada, okaże się gdy odpowiednie preparaty zostaną wprowadzone na rynek farmaceutyczny.

## Literatura

- [1] Weitchies, W., Kontrastmittel für die bildgebende medizinische Diagnostik, in Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen (Müller, R.H. und Hildebrand, G.E., editors), wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1996).
- [2] Müller, R.H., Colloidal Drug Carriers for Controlled Drug Delivery and Targeting, Modification, Characterization and In Vivo Distribution, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; CRC Press, Boca Raton (1991).
- [3] Illum, L., Davls, S.S., Targeting of colloidal particles to the bone marrow, Life Sci. 40, 1553-1560 (1987).
- [4] Blunk, T., et al., Colloidal Carriers for intravenous drug targeting: Plasma protein adsorption patterns on surface-modified latex particles evaluated by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, Electrophoresis 14, 1382-1387 (1993).
- [5] Schwarz, C., Feste Lipid Nanopartikel: Herstellung, Charakterisierung, Arzneistoffinkorporation und -freisetzung, Sterilisation und Lyophilisation, Dissertation, Freie Universität Berlin (1995).
- [6] Weyhers, H., Feste Lipid Nanopartikel für die gewebsspezifische Arzneistoffapplikation (SLN) - Herstellung, und Charakterisierung oberflächenmodifizierter Formulierungen, Dissertation, Freie Universität Berlin (1995).
- [7] Gasco, M.R., persönliche Mitteilung (1996).
- [8] Pinto, J.F., Müller, R.H., Eur. J. Pharm. Biopharm, im Druck (1996).
- [9] Cooper, E., Drug Nanocrystals for Improved Drug Delivery, Controlled Release Society Workshop: Particulate Drug Delivery Systems, July 11-12, 1996, Kyoto, Japan.
- [10] Müller und Lucks, Europäisches Patent No. 0605497 (1996).

## **Rola nadtlenu benzoilu w leczeniu trądzika**

Trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) jest jednym z najczęściej spotykanych schorzeń dermatologicznych. Jest to schorzenie powszechne, występujące u prawie 100% populacji, długotrwale (trwa przeciętnie 2-5 lat). Względna poprawa następuje na ogół w porze letniej. U dziewcząt częste zaostrzenie objawów następujące przed miesiączką związane jest z gospodarką hormonalną.

Etiopatogeneza trądzika jest procesem złożonym. Ważną rolę w tym procesie odgrywa zwiększone wydzielanie łoju, które ma miejsce w wieku dojrzewania. Nieco wcześniej rozwija się u dziewcząt, bo około 13-14 roku życia, u chłopców później w wieku 15-16 lat. Wydzielanie łoju zależy w dużym stopniu od hormonów płciowych. Najważniejszą rolę przypisuje się androgenom występującym u obu płci, a także progesteronowi, wydzielanemu głównie u dziewcząt. Działanie tych hormonów powoduje przerost gruczołów łojowych, które osiągnęły swoje normalne wymiary. Ma to miejsce w tzw. „okolicach łojotokowych”, które u człowieka obejmują owłosioną skórę głowy, twarz, przednią i tylną rynną łojotokową. Przednia rynna łojotokowa, to okolice przedmostkowe, przednia powierzchnia klatki piersiowej. Tylna rynna łojotokowa, to okolica międzyłopatkowa, obejmująca barki i całe plecy. Z innych, rzadszych umiejscowień trądzika pospolitego należy wymienić okolice pachowe, pachwinowe, okolice odbytu i ramion. Są one dużo rzadsze i spotyka się je w najcięższych, ropowiczych postaciach trądzika.

Drugim ważnym czynnikiem w etiopatogenezie trądzika jest zwiększone złuszczenie się nabłonków przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych. To zwiększone złuszczenie u osób predysponowanych powoduje zaczopowanie ujść gruczołów łojowych i powstanie, początkowo niezapalnych wykwitów na skórze. Zaczopowanie ujść gruczołów łojowych w połączeniu z nadmiernym, patogennym rozwojem flory bakteryjnej (jako trzecim czynnikiem odgrywającym ważną rolę w etiologii trądzika), która normalnie bytuje w obrębie gruczołów łojowych powoduje powstanie nacieków zapalnych. Są to bakterie z grupy *Propionibacterium acnes*. Należą one do bakterii ściśle beztlenowych, tzn. rozwijających się tam, gdzie nie ma dostępu tlenu. Dogodne warunki do ich rozwoju stwarza gruczoł łojowy, który odizolowany jest od otoczenia grubą warstwą łoju i warstwą złuszczonych nabłonków. Bakterie te rozkładają trójglicerydy zawarte w łoju ludzkim z wytworzeniem wolnych kwasów tłuszczowych.

Pierwszym objawem trądzika jest łojotok, w następstwie którego dochodzi do powstania wykwitów niezapalnych: zaskórników zamkniętych i otwartych, i wykwitów zapalnych: grudek, krost, guzków i cyst. Zaskórники zamknięte i otwarte są to tzw. wykwity podstawowe. Zaskórnik zamknięty widoczny jest na skórze w postaci drobnego, białego guzka. Nie kontaktuje się z otoczeniem. Wypełniony jest masami rogowo-łojowymi i złuszczoneymi nabłonkami. Zaskórnik zamknięty, często zwany przez pacjentów „wągrem” kontaktuje się z otoczeniem. Na szczycie, przy ujściu takiego zaskórника, na powierzchni skóry, widać czarny punkcik. Są to utleniające się masy rogowo-łojowe. Można je łatwo usunąć, czy to manualnie, czy z zastosowaniem odpowiednich narzędzi. Usuwanie manualne nie jest wskazane z uwagi na możliwość wprowadzenia wewnątrz infekcji. Oba zaskórники, a w szczególności zaskórnik zamknięty, stanowi punkt wyjścia zmian zapalnych na skórze. W stanie zapalnym w zaskórniku pojawiają się nacieki z granulocytów, monocytów i limfocytów. Tworzą się czerwone wykwity na skórze - grudki. W miarę trwania procesu zapalnego dochodzi do rozpadu tkanek i tworzy się wydzielina ropna. Zmiany zapalne widoczne są w postaci guzów, cyst. Ustępują one z pozostawieniem blizn, czasem bardzo szpecących.

Leczenie trądzika jest długotrwałe, czasem wielomiesięczne, a nawet wieloletnie. Stąd też istnieje konieczność wyjaśnienia pacjentom istoty leczenia. Najłagodniejsze przypadki trądzika (60-80% przypadków) powinny być leczone miejscowo. W odmianach cięższych oprócz leczenia miejscowego dołącza się leczenie ogólne w postaci antybiotykoterapii. Stosując leczenie ogólne pacjentom podaje się antybiotyki takie jak: tetracyklinę, doksycyklinę czy bisepitol.

W przypadku podawania pacjentom preparatów miejscowych o działaniu przeciwbakteryjnym należy pamiętać, że występuje odporność bakterii na takie preparaty jak: klindamycyna, tetracyklina czy erytromycyna gdzie tej odporności bakteryjnej nie stwierdzono w przypadku preparatów zawierających w swoim składzie nadtlenek benzoilu.

Krem Clearasil Ultra zawiera w swoim składzie 10% nadtlenek benzoilu i bentonit. Krem ten działa na trzy komponenty trądzika:

1. zmniejsza ilość bakterii beztlenowych,
2. ma działanie złuszcząco-keratolityczne,
3. wydzielina łojowa, gromadząca się na powierzchni skóry, jest wiązana przez drugi aktywny składnik preparatu Clearasil Ultra - bentonit.

Bentonit jest krzemianem glinu, związkiem o dużej zdolności wchłaniania łoju. Ilość wchłoniętego łoju przekracza dziesięciokrotnie ilość nałożonego preparatu. Bentonit nie zmniejsza ilości wydzielonego łoju, podobnie zresztą jak nadtlenek benzoilu, ale poprzez jego wiązanie powoduje dobre efekty kosmetyczne, poprzez ustąpienie tłustego połysku skóry.

Nadtlenek benzoilu ma podwójne działanie:

1. zmniejsza w znaczący sposób ilość bakterii kolonizujących w przewodach wyprowa-

dzające gruczoły łojowe – zmniejszenie stanu zapalnego. Nadtlenek benzoilu rozkłada się do kwasu benzoesowego i tlenu. Stwarza to niekorzystne warunki dla rozwoju beztlenowych bakterii *Propionibacterium. acnes*.

2. keratolityczne - udrażniające kanały - usuwa czopy rogowo-łojowe.

Oba te czynniki prowadzą do zmniejszenia liczby zaskórników, grudek i krost.

Nadtlenek benzoilu w połączeniu z bentonitem umożliwia stosowanie tego preparatu nie częściej niż dwa razy na dobę. Jest to częstotliwość wystarczająca dla osiągnięcia efektu terapeutycznego. Porównując działanie kremu Ultra Clearasil z różnymi tonikami antyseptycznymi wykwity grudkowe i krostkowe znacznie bardziej ustępują w trakcie leczenia nadttlenkiem benzoilu, niż pod wpływem nieswoistych, niespecyficznych toników przeciwtrądzikowych. Toniki takie często nie wywierają żadnego działania leczniczego. Mogą nawet spowodować zaostrzenie stanu poprzez podrażnienie z powodu nieodpowiedniego doboru pH.

Farmaceuci polecając krem Ultra Clearasil powinni zwrócić uwagę pacjentom jak należy stosować ten preparat w leczeniu trądzika. W razie wystąpienia podrażnienia należy odstawić preparat na 2-3 dni, a następnie stosować go co drugi dzień raz dziennie lub codziennie jeden raz, bądź codziennie dwa razy. Wśród objawów towarzyszących podczas stosowania kremu Clearasil Ultra należy wymienić rumień, wysuszenie lub złuszczenie skóry oraz zmiany alergiczne.

Proponując pacjentom preparaty antybakteryjne w samoleczeniu trądzika farmaceuci powinni pamiętać, że nie spotyka się oporności bakterii na nadttlenek benzoilu, tak jak wobec wszystkich dostępnych antybiotyków, dlatego też swobodnie można stosować krem Clearasil Ultra w leczeniu tego schorzenia.

Piśmiennictwo u autorki.

## **Zastosowanie olejków eterycznych w leczeniu górnych dróg oddechowych**

Olejki eteryczne są metabolitami wtórnymi roślin, charakterystycznymi dla niektórych rodzin i rodzajów. W minimalnych ilościach można je spotkać w bardzo wielu gatunkach. Za olejkowe uważa się te, które zawierają powyżej 0,01% olejku. Szczególnie dużo roślin olejkowych występuje w rodzinach: *Labiatae*, *Cupressaceae*, *Rosaceae*, *Rutaceae*. Są one zlokalizowane w roślinach w tworach tkanki wydzielniczej - włoskach, komórkach olejkowych, zbiornikach i przewodach wydzielniczych. Są to substancje o silnym, zwykle przyjemnym zapachu, płynnej konsystencji, znacznej lipofilności, lotne z parą wodną. W roślinach pełnią nie wyjaśnioną w pełni jeszcze rolę - mogą chronić je przed pasożytami, hamować parowanie, wpływać na rośliny konkurencyjne.

W farmakoterapii są ważną grupą związków ze względu na wielorakość typów działania farmakologicznego i możliwości stosowania w terapii wielu schorzeń.

Główne kierunki działania farmakologicznego olejków eterycznych to:

- działanie przeciwzapalne
- działanie uspokajające
- działanie żółciopędne i żółciotwórcze
- działanie moczopędne
- działanie rumieniące - drażniące skórę
- działanie spazmolityczne

przeciwdziała upośledzeniu wentylacji płuc powodowanej przez skurcz mięśni gładkich oskrzeli - OL *Eucalypti*, OL *Anisi*, OL *Chamonullae*, H-ba *Thymi*

- działanie antyseptyczne - przeciw drobnoustrojom chorobotwórczym OL *Thymi*, OL *Caryophylli*, OL *Menthae*, OL *Eucalypti*, OL *Salviae*

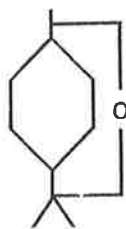
- działanie sekretolityczne

zwiększające wydzielanie śluzu w oskrzelach i powodujące jego upłynnienie. Ułatwia to przesuwanie się wydzieliny w świetle oskrzeli. Przesuwając się wydzielina pobudza punkty kaszlowe co powoduje wzbudzenie lub nasilenie odruchów kaszlowych.

- działanie wykrztuśne związane jest też z działaniem sekretolitycznym (jak wyżej).

Do wymienionych typów działania można dodać jeszcze jeden - działanie przeciwwymiotne w chorobie lokomocyjnej. Okazało się że imbir, znana od dawna przyprawa i lek poprawiający trawienie działa także przeciwwymiotnie, a za tę właściwość odpowiedzialne są gingerol i skoagol. Pod względem chemicznym olejki eteryczne to wieloskładnikowe mieszaniny substancji lotnych o różnym charakterze chemicznym. W skład poszczególnych olejków może wchodzić nawet kilkadziesiąt składników. Ale zwykle jeden, dominujący ilościowo składnik nadaje całemu olejkowi charakterystyczny zapach. Obecnie znanych jest około 1500 różnych związków wchodzących w skład różnych olejków, należą one głównie do trzech grup: monoterpenów, seskwiterpenów i związków fenolowych pochodnych fenylopropanu. Z tej ogromnej grupy związków wybrano przykłady składników, których właściwości farmakologiczne znajdują zastosowanie w leczeniu infekcji dróg oddechowych.

## Cyneol



Tlenek terpenowy - główny składnik olejku eukaliptusowego, otrzymywany z liści i gałązek gatunku *Eucalyptus globulus*. Jest to jeden z ważniejszych związków naturalnych działających leczniczo na układ oddechowy. Dlaczego?

Cyneol nie posiada wiązań nienasyconych, nie mogą się więc z niego tworzyć nadtlenki, a następnie niebezpieczne dla zdrowia wolne rodniki.

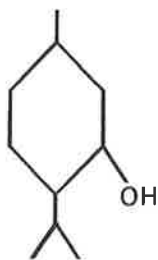
W badaniach stwierdzono niską toksyczność i bezpieczeństwo stosowania cyneolu. Istnieje duża rozpiętość między jego dawką leczniczą = 150-200 mg i dawką toksyczną LD<sub>50</sub> = 2480 mg/kg dla szczura i 5000 mg/kg dla królików. Cyneol podany doustnie jako związek lipofilny wchłania się szybko, a czas jego eliminacji jest długi ( $t_{1/2} = 11,8$ ) - co jest bardzo pozytywne dla stosowania w terapii. Podany doustnie po resorpcji z przewodu pokarmowego w małej części metabolizowany w wątrobie, w znacznej ilości dociera w postaci niezmienionej z krwioobiegiem do płuc, gdzie wydalany z powietrzem działa miejscowo na śluzówkę, podobnie jak w przypadku inhalacji.

Cyneol działa sekretolitycznie zwiększając wydzielanie śluzu w drzewie oskrzelowym i upłynniając przez to wydzielinę oraz sekretomotorycznie ułatwiając jej odkrztuszanie. Pobudza regenerację nabłonka rzęskowego i słabo rozkurcza oskrzela, to też ułatwia odkrztuszanie wydzieliny powstającej w wyniku procesu zapalnego. Cyneol działa bakterio -

bójczo na niektóre szczepy bakterii Gram+ i Gram- oraz hamuje wzrost grzybów i drożdżaków. Podobne właściwości farmakologiczne wykazuje olejek eukaliptusowy, którego głównym składnikiem jest cyneol - do 90%. Olejek stosowany w lecznictwie jest rektyfikowany, a więc pozbawiony toksycznych aldehydów i większości mono i seskwiterpenów.

Olejek eukaliptusowy i cyneol to cenne leki naturalne przydatne w leczeniu ostrych i przewlekłych infekcji dróg oddechowych u dzieci, młodzieży i osób starszych, grup pacjentów szczególnie wymagających stosowania leków o niskiej toksyczności. Cyneol i olejek eukaliptusowy do takich należą.

## Mentol



alkohol terpenowy - główny składnik olejku eterycznego roślin z gatunków: *Mentha piperita*, *Mentha arvensis*. Zawartość mentolu ok. 50%, czasem do 80%.

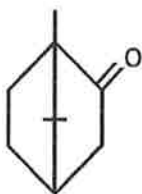
Mentol jest związkiem krystalicznym o silnym zapachu i chłodzącym smaku. Stosowany jest jako środek przeciwsładowy.

- Działa antybakteryjnie - antyseptycznie
- Mentol jest powszechnie stosowany do łagodzenia przykrych symptomów przekrwienia i obrzmienia błon śluzowych górnych dróg oddechowych i udrożnienia „zapchanego nosa”.

Wyniki badań mentolu opublikowane w 1994 roku wskazują na jego działanie przeciwkaszlowe.

Mentol czasem u osób nadwrażliwych może wywołać reakcję alergiczną - *contact dermatitis*.

## Kamfora



keton terpenowy główny składnik olejku drzewa z gatunku *Cinnamomum camphora* z którego jest otrzymywany. Występuje też w olejku gat. *Rosmarinus officinalis*,

Kamfora to substancja krystaliczna, łatwo sublimująca, o silnym charakterystycznym zapachu. Jest stosowana zewnętrznie do nacierań jako środek rumieniący, rozgrzewający i lekko znieczulający w bólach reumatycznych i przeziębieniach. Kiedyś była stosowana wewnętrznie jako analeptyk działający ośrodkowo, obecnie już nie, ponieważ okazało się, że działa toksycznie na OUN. Przez skórę wchłania się słabo (tylko w około 5%).

## $\alpha$ i $\beta$ Pinen

węglowodory



$\alpha$  Pinen ważny związek wyjściowy do syntezy kamfory

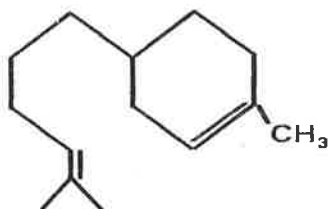
$\beta$  Pinen

$\alpha$  Pinen, ciecz o silnym zapachu, bardzo rozpowszechniony w olejkach wielu gatunków roślin. Główny składnik terpentyny z drewna sosny i olejku terpenowego otrzymywany przez destylację terpentyny z parą.

W olejku terpentynowym do 80%  $\alpha$  pinenu i  $\beta$  pinenu. Olejek terpentynowy stosowany jest jako składnik rozgrzewających mazideł i maści. Wewnętrznie nie jest stosowany ze względu na drażniący wpływ na nerki - tylko do inhalacji.

Seskwiterpeny

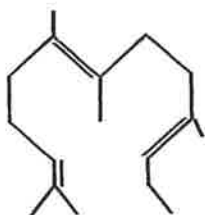
## $\alpha$ Bisabolol



Trzeciorzędowy alkohol seskwiterpenowy, płynny główny składnik olejku rumiankowego gat. *Matricaria chamomilla*.

$\alpha$  Bisabolol działa spazmolitycznie i przeciwzapalnie (obok chamazulenu).

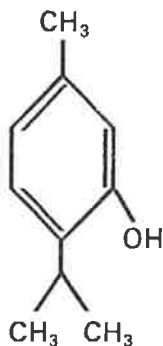
## Farnezen



Węglowodór seskwiterpenowy występuje w olejku rumiankowym, ma właściwości przeciwzapalne.

Związki pochodne fenylpropanu.

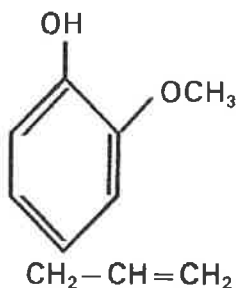
## Tymol



substancja krystaliczna składnik wielu olejków roślin z rodziny *Labiatae*, główny składnik (do 50%) olejku ziela tymianku *Thymus vulgaris*. Działa antyseptycznie i wykrztuśnie jako środek przeciwdrobnoustrojowy, jest 2 razy bardziej aktywny niż fenol.

Tymol jest stosowany w stomatologii jako *desinficiens*.

## Eugenol

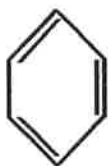


Otrzymywany z olejku goździkowego - jest go w tym olejku prawie 95%.

Olejek z pączków kwiatowych *Syzygium aromaticum* — goździkowiec oraz *Myristica fragrans* - muszkatałowiec wonny - nasiona.

Eugenol ma właściwości dezynfekujące, stosowany jest w dentystyce jako *antisepticum* i *analgeticum*. Istnieją doniesienia o szerszych właściwościach: ma wykazywać aktywność antymitotyczną, antyoksydacyjną, działać spazmolitycznie. W badaniach *in vitro* stwierdzono hamowanie indukcji agregacji płytek krwi przez eugenol.

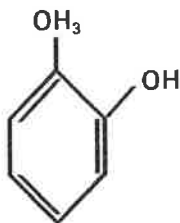
## Anetol



Główny składnik olejku anyżowego - *Oleum Anisi* z owoców *Pimpinella anisum*.

Działa wykrztuśnie i spazmolitycznie.

## Gwajakol



Eter metylowy pirokatechiny. Występuje w żywicy gwajakowej *Resina Guajaci*. Właściwości dezynfekujące i wykrztuśne, stosowany w preparatach wykrztuśnych.

Stosowanie olejków eterycznych w leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych ma długą tradycję. Mimo wprowadzania nowych, bardzo skutecznych leków, nadal olejki eteryczne są w użyciu, ze względu na szczególną przydatność w terapii układu oddechowego.

Ta szczególna przydatność wynika także z ich właściwości fizyczno-chemicznych:

- substancje lipofilne, łatwo wchłaniane,
- duża zdolność penetracji przez skórę,

Wysoka prężność par olejków i łatwość destylacji z parą wodną ułatwia podawanie tych leków drogą wziewną, bezpośrednio do chorego układu.

Zalecane jest obecnie podawanie leków działających na układ oddechowy drogą inhalacji, ze względu na większe bezpieczeństwo. Niektóre leki wykrztuśne po podaniu doustnym lub pozajelitowym dochodzą do nabłonka dróg oddechowych z krwią napływającą do pęcherzyków płucnych, przenikają następnie wraz z powietrzem wydychanym do światła oskrzeli. Przedostając się do powietrza pęcherzyków płucnych mogą uszkadzać surfaktant pokrywający pęcherzyki płucne. Surfactant (płyn pokrywający pęcherzyki) warunkuje ich napięcie, jego brak lub zmiana składu może powodować zapadanie się pęcherzy -

ków płucnych. Dlatego stosowanie leków wydalanych z krwi do powietrza pęcherzyków jest mniej bezpieczne.

Infekcjom dróg oddechowych towarzyszą szczególnie przykre objawy. Katar powodujący przekrwienie i obrzęk śluzówki, a przez to niedrożność nosa, utrudnia oddychanie, dokucza kaszel, ból gardła, podwyższona temperatura. Wszyscy wiemy, że w takich przypadkach często pomagają „domowe sposoby”. Nacieranie preparatami rozgrzewającymi i inhalacje łagodzą objawy i w wielu przypadkach nie dopuszczają do rozwoju choroby. W tej domowej terapii ważne miejsce zajmują olejki eteryczne lub związki z nich izolowane.

Znalazły one zastosowanie w preparatach z serii WICK już prawie przed 100 laty. Pierwsze domowe leki z tej serii powstały pod koniec XIX wieku w laboratorium amerykańskiego farmaceuty Lundsforda Richardsona i szybko zdobyły popularność wśród tych, którzy dotąd sądzili, że na przeziębienie nie można nic poradzić. Receptury oparte na składnikach naturalnych korzystały z przekazywanych z pokolenia na pokolenie doświadczeniach w leczeniu przeziębień. Maść WICK Vapo-Rub stosowana jest od ponad 80 lat w leczeniu chorób górnych dróg oddechowych takich, jak: katar, kaszel, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli i wspomagające w cięższych schorzeniach, jak zapalenie płuc, opłucnej i zakażenia grypowe.

Starannie dobrane składniki naturalne sprawiają, że maść WICK Vapo-Rub skutecznie:

- udrażnia drogi oddechowe (mentol),
- ułatwia oddychanie (tymol, olejek eukaliptusowy, olejek terpentynowy, olejek cedrowy),
- łagodzi kaszel (olejek eukaliptusowy),
- przynosi ulgę w bólu (kamfora, olejek terpentynowy).

Piśmiennictwo u autorki.

**Dr farm. Jerzy Łazowski**

Redaktor Naczelny  
„Farmacji Polskiej”

Wygłoszono 05.11.1996

## **Kaszel przeziębieniowy i jego leczenie**

Samoleczenie łagodniejszych dolegliwości zyskuje coraz większe uznanie pod warunkiem, że Jest ono rozsądne i opiera się na odpowiedniej wiedzy. W myśl „Wytycznych dotyczących oceny produktów medycznych przeznaczonych do stosowania w samoleczeniu”, opracowanych przez Europejskie Biuro Regionalne WHO „uciekanie się do profesjonalnej opieki przy łagodniejszych dolegliwościach jest często zbyteczne, a czasem wręcz niepożądane”. Dane statystyczne wskazują, że ludzie w coraz większym stopniu sami leczą swoje dolegliwości. Proces ten nie może jednak przebiegać w sposób niekontrolowany i pacjenci muszą mieć wsparcie fachowców. Miejscem, do którego kierują pierwsze kroki w rozwiązywaniu swoich łagodniejszych problemów zdrowotnych jest apteka. I właśnie aptekarze odgrywają kluczową rolę w zapewnianiu społeczeństwu pomocy, porady i informacji o środkach stosowanych w samoleczeniu i okolicznościach, w jakich należy zasięgnąć porady lekarskiej. Takie też stanowisko reprezentuje Komisja Europejska. Udzielanie rzetelnej i odpowiedzialnej porady wymaga jednak od aptekarza znajomości etiologii i patofizjologii oraz zasad farmakoterapii powszechnie występujących dolegliwości i umiejętności odróżniania ich od poważniejszych chorób wymagających interwencji lekarza. Wymaga też umiejętności zdobywania informacji pozwalających na dokonanie oceny indywidualnych i szczególnych problemów zdrowotnych danego pacjenta. Wydając lek przeznaczony do samoleczenia aptekarz powinien mieć pewność, że pacjent lub jego opiekun nie ma wątpliwości co do jego działania, sposobu przyjmowania, czasu leczenia, możliwych działań niepożądanych, przeciwwskazań i interakcji.

Jedną ze szczególnie często leczonych samodzielnie dolegliwości jest przeziębienie. Jest to zespół objawów wywołanych zakażeniem górnych dróg oddechowych przez jeden z ponad 200 serologicznie odmiennych wirusów, należących do 5 rodzin. Zakażenie wirusowe jest mechanizmem wywoławczym różnych procesów zapalnych, które wiążą się z występowaniem charakterystycznych objawów przeziębienia; na które składają się rozszerzenie naczyń krwionośnych nosa, wysięk zapalny i wzmożone wydzielanie nosowych gruczołów śluzowych objawiające się „zatkanym” nosem i katarrem, pobudzenie odruchów kaszlu i kichania oraz pobudzenie czuciowych zakończeń bólowych (ból gardła).

Z uwagi na to, że okres pomiędzy zakażeniem, replikacją wirusów i wystąpieniem objawów przeziębienia jest bardzo krótki i wynosi 8-12 godzin, leczenie należy rozpoczynać możliwie jak najszybciej. Wczesne leczenie ma też istotne znaczenie dla złagodzenia typo-

wych objawów. W zwykłym przebiegu objawy te stosunkowo szybko przemijają i jest to jeszcze jeden powód dla jak najwcześniejszego leczenia, jeżeli ma ono przynieść wyraźną ulgę choremu. Dodatkowym argumentem na rzecz wczesnego rozpoczynania leczenia jest też to, że zapobiega ono lub zmniejsza ryzyko występowania powikłań ze strony zatok przynosowych i przyusznych. Powikłania te mogą być przyczyną przewlekania się przebiegu i występują u około 1/4 chorych.

Stany zapalne krtani i górnych odcinków dróg oddechowych, będące skutkiem zakażenia wirusowego, powodują nadreaktywność ochronnego odruchu kaszlowego, wywołując suchy i drażniący kaszel, nie mający żadnego korzystnego znaczenia fizjologicznego. Osłabia on pacjenta, utrudnia codzienne zajęcia, zakłóca sen i może wywoływać wtórne powikłania jak np. skurcz oskrzeli, naderwanie mięśni, wymioty, a nawet omdlenia, szczególnie u ludzi starszych. Dlatego kaszel ten wymaga leczenia.

Najpopularniejszym lekiem przeciwkaszlowym jest stale kodeina. Z uwagi na wywierane przez nią działania niepożądane: senność, zaparcia, zawroty głowy, nadmierne uspokojenie i spowolnienie reakcji psychomotorycznych, a także możliwość uzależnienia, powinna ona być coraz rzadziej zalecana. Jej miejsce zajmuje zbliżony do niej pod względem budowy chemicznej dekstrometoforan, związek o korzystniejszej charakterystyce działań niepożądanych. Nie wywołuje on uzależnienia, nadmiernego uspokojenia i zaparcia, nie spowalnia też reakcji psychomotorycznych. Na podstawie badań porównawczych stwierdono, że biorąc pod uwagę wielkość dawki leku, kodeina i dekstrometoforan wykazują podobną siłę działania przeciwkaszlowego. Dekstrometoforan jest podstawowym składnikiem czynnym syropu WICK Formuła 44 plus przeciwkaszlowego.

Zakażenie wirusowe uszkadza system rzęskowego transportu śluzu i kaszel tzw. „mokry” jest zasadniczym sposobem usuwania nadmiaru śluzu wytworzonego w procesie zapalnym. Jest to zatem kaszel pożyteczny. Racjonalne postępowanie terapeutyczne powinno kaszel ten stymulować, gdyż ułatwia on odkaszlanie. W aptekach dostępnych jest bez recepty wiele syropów wykrztuśnych, najczęściej produkowanych na bazie surowców pochodzenia roślinnego, jednak brak jest konkretnych dowodów naukowych wskazujących na to, że mają one oczekiwane od nich działanie, poza krótkotrwałym efektem kojącym i efektem placebo. Ich poważną wadą jest duża zawartość sacharozy, ponadto zawierają one składniki o przeciwnym działaniu. Wyraźne działanie wykrztuśne wykazują natomiast gwajafenezyna będąca składnikiem wielu leków wykrztuśnych, w których często występuje niestety w dawkach subterapeutycznych. U osób dorosłych dawka konieczna do wywołania odkaszlania 100-200 mg. Taką dawkę (200 mg gwajafenezyny w 15 ml) zawiera syrop WICK Formuła 44 plus wykrztuśny.

Idealny lek przeciwkaszlowy powinien działać szybko, długo i być całkowicie bezpieczny. Większość obecnie dostępnych leków przeciwkaszlowych spełnia dwa ostatnie warunki. W ich przypadku występuje 40-60 minutowy okres opóźnienia spowodowany koniecznością ich wchłonięcia z przewodu pokarmowego i transportu do miejsca działania. Dla

chorych, którzy nie mogą kontynuować swoich zajęć lub ponownie zasnąć po ataku kaszlu jest to stanowczo zbyt długo. Wspomniane opóźnienie, zwane też „luką terapeutyczną” powinno być ograniczone do minimum. Możliwe jest to przez zastosowanie syropu wyprodukowanego zgodnie z opracowaną w firmie PROCTER AND GAMBLE technologią CREMACOAT. Syrop taki zawiera obok leku przeciwkaszlowego (dekstrometorfan) związek bioadhezyjny (poliol tiksotropowy), który pokrywa błonę śluzową gardła warstwą ochronną. Warstwa ta osłabia podrażnienia i zmniejsza przez to liczbę „sygnałów” docierających do ośrodka kaszlowego w mózgu. Syrop WICK Formuła 44 plus wyprodukowany według tej technologii zmniejsza częstość odruchów kaszlowych Już po około 5 minutach i tym samym zapełnia „lukę terapeutyczną”. Efekt przeciwkaszlowy utrzymuje się przez około 90 minut.

Ważnym składnikiem obu syropów WICK Formuła 44 plus jest mentol. Ten tak dobrze znany środek aromatyczny zastosowany po raz pierwszy do łagodzenia kaszlu już w roku 1880, jednak dopiero niedawno zainteresowano się jego Właściwościami farmakologicznymi. Przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych badania wykazały, że L-mentol, jeden z 8 izomerów optycznych mentolu i tylko ten, ma wyraźne, swoiste i uzależnione od wielkości dawki działania przeciwkaszlowe.

Kaszel związany z wirusowym zakażeniem górnych dróg oddechowych inicjowany jest z krtanu. Istniejące dane wskazują, że 1-mentol jest środkiem silnie pobudzającym znajdujące się w krtani receptory zimna, hamując w ten sposób czynność oddechową. Z uwagi na to, że odruchy oddechowe, w tym też kaszel, są ściśle powiązane z mózgowymi ośrodkami kontrolującymi oddychanie, ogólne zahamowanie czynności oddechowej wpływa na częstość i Intensywność kaszlu.

Obu rodzajom kaszlu towarzyszy inny, równie dokuczliwy i uciążliwy objaw przeziębienia - katar. Związana z nim niedrożność nosa powoduje, że chory oddycha ustami, co wiąże się z wysuszaniem i drażnieniem śluzówki oskrzeli i w konsekwencji nasilenia kaszlu. Dlatego w leczeniu przeziębienia istotne znaczenie ma też postępowanie mające na celu zmniejszenie przekrwienia nosa i złagodzenie kataru, umożliwiające oddychanie nosem.

Kaszel jest objawem towarzyszącym ponad 100 chorobom, w tym także bardzo poważnym (tab. 1). Dlatego zanim zaproponujemy zgłaszającej się do nas osobie określony lek, musimy uzyskać od niej minimum informacji pozwalających na ocenę występującego kaszlu i możliwych jego przyczyn (tab. 2). W zależności od tej oceny możemy sprzedać odpowiedni lek lub skierować pacjenta do lekarza celem przeprowadzenia dokładniejszych badań, ustalających przyczynę kaszlu i podjęcie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej (tab. 3). W uzyskaniu niezbędnych informacji pomóc może, oprócz wyglądu pacjenta, zadanie mu kilku kluczowych pytań (tab. 4).

Doradzając lek należy pamiętać o tym, że kaszlu mokrego, Jako fizjologicznie pożytecznego nie wolno leczyć środkami hamującymi kaszel, gdyż skutkiem tego będzie zbieranie

się i zatrzymywanie śluzu w oskrzelach i płucach, co zwiększa ryzyko zakażenia, zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli. Nie jest też logiczne jednoczesne stosowanie leków hamujących kaszel i środków wykrztuśnych, gdyż wywierają one przeciwstawne efekty. Dlatego też preparaty zawierające oba rodzaje leków są po prostu bezwartościowe z klinicznego punktu widzenia.

Warto pamiętać, że utrzymanie wysokiego poboru płynów pomaga nawodnić płuca, a napoje gorące mogą wywierać działanie kojące. Dlatego też, jako działanie wspomagające, należy doradzać pacjentom zwiększenie poboru płynów do ponad 2 litrów dziennie.

Tab. 1. PRZYCZYNY KASZLU

### **Przyczyny nieswoiste**

wdychanie czynników drażniących (np. palenie tytoniu)

### **Zaburzenia układu krążenia**

tętniak aorty

niewydolność krążenia

zwężenie zastawki dwudzielnej

### **Zakażenia (m.in.)**

przeziębienie

odra

zapalenie płuc

gruźlica

grypa

krztusiec

### **Nowotwory złośliwe**

rak opłucnej i rak otrzewnej

rak płuc

### **Zaburzenia tkanki łącznej**

sarkoidoza

### **Zaburzenia układu oddechowego**

ostre zapalenie oskrzeli

zapalenie pęcherzyków płucnych

astma

rozstrzenie oskrzelowe

przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedma płuc

zapalenie krtani

zapalenie opłucnej

pylica płuc

obrzęk płuc

Tab. 2. CO NALEŻY WIEDZIEĆ O CHORYM I JEGO KASZLU?

**Wiek (przybliżony)**

niemowlę, dziecko, osoba dorosła

**Czas trwania kaszlu**

**Rodzaj**

kaszel suchy czy mokry

**Towarzyszące objawy**

przebiegnięcie, ból gardła, gorączka

rodzaj płwociny

ból w klatce piersiowej

uczucie duszności

rzężenia

**Wywiad medyczny**

astma

przewlekłe zapalenie oskrzeli

cukrzyca

choroba serca

refluksy żołądkowo-przełykowe

**Palenie tytoniu**

**Aktualnie stosowane leki**

Tab. 3. KIEDY ODESŁAĆ PACJENTA DO LEKARZA?

Kaszel utrzymujący się dłużej niż 2 tygodnie

Płwocina (żółta, zielonkawa, rdzawa lub zabarwiona krwią)

Bóle w klatce piersiowej

Duszność (astma)

Rzężenie (astma)

Kaszel wyjęcy (krztusiec)

Kaszel „szczekający” (rak płuc)

Nawracający kaszel nocny (astma)

Podejrzewane działanie niepożądane (inhibitory ACE)

Niepomyślne leczenie mimo zastosowania właściwego leku

Tab. 4. KLUCZOWE PYTANIA

- Od kiedy występuje kaszel?
- Czy jest to kaszel mokry, czy suchy?
- Czy jest to kaszel związany z bólem?
- Czy pacjent ma gorączkę?
- Czy wystąpiła ostatnio jakaś zmiana w przewlekłym kaszlu?
- Jaka jest plwocina?
- Czy kaszel ulega pogorszeniu w określonej porze dnia?

Piśmiennictwo u autora.

**Dr hab. Anna Długosz**

Katedra i Zakład Toksykologii  
Akademii Medycznej we  
Wrocławiu

Wygłoszono 03.12.1996

## **Środki chemoprotekcyjne w toksykologii i terapii. Mechanizm działania**

Cywilizacja niesie z sobą wiele zagrożeń dla środowiska i zdrowia człowieka. Niestety z szeregu jej zdobyczy nie potrafimy już zrezygnować. Samochód wypalający 15 l benzyny na 100 km wytwarza 50 g tlenku węgla na 1 kilometr przebytej drogi. Tlenki węgla podobnie jak freony należą do gazów cieplarnianych tj. hamujących naturalną wymianę ciepła między ziemią a atmosferą. Jeśli ich wytwarzanie będzie wzrastało w dotychczasowym tempie, światu grozi katastrofa ekologiczna m.in. uaktywnienie szeregu drobnoustrojów chorobotwórczych (1).

Wiele związków toksycznych dostaje się do środowiska w wyniku działalności przemysłu i rolnictwa. Wiemy już dzisiaj, że niektóre z nich mają własności karcynogenne (chlorek winylu, benzopiren, azbest, chrom, nikiel, benzen). Wiele tych rakotwórczych substancji znajdujemy w dymie tytoniowym (2).

Ostatnio pojawiły się informacje, że pewne ksenobiotyki mogą imitować działanie estrogenów i stać się przyczyną raka piersi u kobiet i zaburzeń spermatogenezy u mężczyzn. substancje te np. z grupy bifenoli (BPA) uwalniają się z niektórych tworzyw sztucznych. Do ksenoestrogenów zalicza się także DDT (3).

Jak więc bronić się przed tymi zagrożeniami?

Należy wszelkimi sposobami ograniczać emisję związków toksycznych do środowiska. Naprawa wyrządzonych szkód ekologicznych jest procesem długotrwałym i bardzo kosztownym. Dekontaminacja odpadów promieniotwórczych z Hanford ma kosztować 40 mld \$ i trwać min. 40 lat. W niektórych przypadkach, gdy sami możemy wyeliminować toksyczne zagrożenie ze środowiska (np. zerwać z nałogiem palenia tytoniu) sprawa wydaje się prostsza, gorzej gdy jesteśmy skazani na narażenie, którego nie da się wyeliminować.

Nic więc dziwnego, że wzrasta zainteresowanie środkami o działaniu ochronnym, wspomagającym detoksykacyjne zdolności organizmu. Związki takie nazwano środkami chemoprotekcyjnymi, także chemoprewencyjnymi (4).

Możliwości wyszukiwania takich struktur rosną z rozwojem toksykologii molekularnej, nowej dyscypliny, która umożliwia badanie procesów detoksykacyjnych na poziomie molekularnym. Są to środki, które wspomagają organizm w walce z toksycznymi skutkami

ksenoblotyków, działają ochronnie, protekcyjnie, zapobiegawczo, pozwalają zredukować, obniżyć efekt toksyczny ksenobiotyków, a także leków.

Środki chemoprotekcyjne znajdują również zastosowanie w terapii. Jedną z metod poprawienia jakości terapii to wprowadzanie do leczenia nowych bardziej skutecznych i mniej toksycznych leków. Istnieją jednak duże możliwości usprawnienia jakości terapii przy zastosowaniu leków będących już na rynku i środków chemoprotekcyjnych, które zredukują efekt toksyczny, niepożądany, stosowanego leku. Najwięcej przykładów takiego działania dostarcza chemioterapia przeciwnowotworowa.

Mechanizm działania środków chemoprotekcyjnych jest zróżnicowany i zwykle wielokierunkowy, ściśle związany z biotransformacją ksenobiotyku, czy leku. Jeszcze na początku naszego stulecia uważano, że związki chemiczne wprowadzane do organizmu poddawane są biotransformacji do nietoksycznych metabolików. W latach 40-tych odkryto, że biotransformacja ksenoblotyków to nie tylko proces detoksykacyjny, jak uważano dotychczas, ułatwiający m.in. wydalanie związków przez zwiększenie ich polarności, ale również procesy prowadzące do wzrostu toksyczności. Niektóre związki same w sobie nie są toksyczne, dopiero ich metabolity mogą być toksyczne (5). Ponadto wiadomo dziś, że biotransformacja nawet do nietoksycznych metabolitów może zaindukować biochemiczne lub fizjologiczne zmiany, które mogą doprowadzić do szkodliwych skutków, jak uszkodzenie komórki, mutageneza czy karcinogeneza. Nie ulega więc wątpliwości, że efekt toksyczny ksenobiotyku zależy od równowagi między procesami toksycznymi i detoksykacyjnymi.

W ostatniej dekadzie rozwija się nowa dyscyplina toksykologia molekularna, która zajmuje się wymienionymi procesami, a także biochemiczną i chemiczną ochroną przed skutkami toksycznymi oraz mechanizmami naprawczymi (6). Znajomość molekularnych mechanizmów toksykologicznych może być bardzo użyteczna w poszukiwaniach środków chemoprotekcyjnych.

O złożoności procesów biotransformacji i roli równowagi między toksykacją i detoksykacją świadczy przykład benzo(a)pirenu (7). Benzo(a)piren jest związkiem o udowodnionym działaniu rakotwórczym (obecny m.in. w dymie tytoniowym). Jest to aromatyczny węglowodór policykliczny, który w organizmie ulega enancjoselektywnej bioaktywności w wyniku 7,8 i 9,10-epoksydacji przy udziale cytochromu P-450, a następnie hydratacji przy udziale enancjoselektywnych hydrolaz epoksydowych do 4 różnych izomerów (stereoizomerów), z których izomer (+)7R8S-dihydriolo-9S10R-epoksybenzo(a) piren jest odpowiedzialny za działanie rakotwórcze. Oprócz głównego szlaku metabolicznego zachodzą inne procesy biotransformacji benzopirenu np. epoksydacja 9, 10, epoksydacja 4, 5 lub 2, 3, hydroksylacja do fenolu, a także utlenianie do chinonu. Reakcje te są w stosunku do siebie konkurencyjne i szereg czynników ma wpływ na to, który szlak metaboliczny będzie dominował nad innymi. Największy wpływ na kierunek przemian ma cytochrom P-450, a szczególnie jego struktury izoenzymatyczne, które są uwarunkowane genetycznie,

ale mogą być modyfikowane przez czynniki i zewnętrzne, ponieważ kancerogeny metabolit benzopirenu tj. (+)7R8S-dihydriolo-9S10R-epoksybenzo(a)piren jest sprzęgany z glutationem i usuwany z organizmu w postaci polarnego kwasu merkapturowego, jeden ze sposobów ochrony przed skutkami benzopirenu polega na przyśpieszaniu sprzęgania z glutationem poprzez podaż prekursora glutationu. Wykazano, że takim prekursorem glutationu jest metionina, a szczególnie N-acetylo-L-cysteina (8, 9).

### **N-acetylo-L-cysteina (NAC)**

N-acetylo-L-cysteina jest aktualnie w fazie badań klinicznych zarówno w Europie jak i w USA (10, 11), jako środek ochronny przed czynnikami kancerogennymi. Wykazano, że hamuje mutagenność wywołaną przez szereg związków chemicznych. Mechanizm działania jest złożony, związany z nuklofilowymi i antyoksydacyjnymi własnościami NAC (12). Blokuje ona toksyczność nitrozopochodnych, zwiększa koncentrację tioli, zwiększa nagromadzenie glutationu GSH, modeluje metabolizm karcinogenów, blokuje elektrofile, zmniejsza aktywne rodniki tlenowe, hamuje spontaniczną mutację zarówno w fazie inicjacji, jak i progresji, hamuje kolagenazy, które pełnią kluczową rolę w degradacji błon komórkowych, podawana palaczom tytoniu obniża poziom substancji mutagennych wydalanych z moczem. Działa ochronnie w stosunku do ranitydyny i famotydyny, inhibitorów receptorów  $H_2$ , które w kwaśnym środowisku żołądka ulegają nitrozowaniu. Zarówno GSH i NAC skutecznie hamują mutagenność produktów nitrozowania (13). Wykazano, że NAC obniża mutagenność m.in. aflatoksyn, benzopirenu i dymu tytoniowego (14), hamuje tworzenie karcinogennych adduktów z DNA. W płucach i wątrobie szczurów narażonych na benzopiren znaleziono addukt diolopoksydu benzopirenu i DNA (BPDE-DNA). Kiedy podano NAC szczurom 5 h przed ekspozycją na benzopiren, wykazano znaczne obniżenie adduktów BPDE-DNA (15). Badano również obecność substancji mutagennych w moczu u palaczy tytoniu. Podawanie palaczom tytoniu NAC znacznie obniżyło zawartość substancji mutagennych w moczu (8).

Acetylocysteina (MUCOSOLVIN, Fluimucil) jest od 30 lat stosowana w praktyce klinicznej jako mukolityk; zmniejsza lepkość glikoprotein wydzieliny dróg oddechowych. Działa też ochronnie na wątrobę przez uzupełnienie niedoboru glutationu. N-acetylo-L-cysteina stosowana jest również w zatruciach paracetamolem. Za toksyczność paracetamolu odpowiedzialny jest metabolit N-acetylolmino-p-benzochinon, który wiąże się z hepatocytami wątroby powodując jej martwicę (4). Metabolit ten jest inaktywowany przez glutation i wydalany przez nerki. Jeśli następuje aktywacja enzymów mikrosomalnych wątroby (co ma miejsce np. u palaczy tytoniu, u osób z ekspozycją zawodową na niektóre ksenobio-tyki) może odbywać się taka szybka biotransformacja paracetamolu do toksycznego metabolitu, że zabraknie glutationu do jego sprawnego usuwania i dojdzie do uszkodzenia (martwicy) wątroby. NAC stymulując syntezę glutationu działa ochronnie. Wyczerpanie rezerw glutationu leży u podstaw działania toksycznego wielu

ksenobiotyków. Wykazano takie zależności dla bromobenzenu i czterochlorku węgla (16). W przypadku wolnorodnikowego mechanizmu toksycznego działania  $\text{CCl}_4$ , skuteczność NAC tłumaczy się tym, że glutation jest także jednym z głównych detoksyfikatorów wolnych rodników. Z ostatnich danych literaturowych (43) wynika, że acetylocysteina zalecana jest przy ekspozycji na chemikalia przemysłowe, jako profilaktyka przed stanami zapalnymi, razem z antytoksy-dantami (wit. A, C i E) oraz dietą pozbawioną alkoholu.

### **Retinoidy i karotenoidy**

Stosunkowo wnikliwie badaną grupą środków chemoprotekcyjnych są retinoidy i karotenoidy (17). W badaniach klinicznych szereg z nich wykazało zdolność ochronną w zapobieganiu nowotworom. Retinoidy to duża grupa związków, do których należą naturalne i syntetyczne pochodne witaminy A, karotenoidy to grupa prowitaminy A. W badaniach na zwierzętach szereg retinoidów wykazało znaczny efekt chemoprotekcyjny w stosunku do procesów karcinogenezy. Pierwsze badania nad chemoprotekcyjną rolą retinoidów pochodzą z roku 1986 (18). Badaniom poddano pacjentów ze stanami przednowotworowymi, którym podawano kwas 13-cis-retinowy w dawce 2 mg/kg/dziennie. Grupę kontrolną stanowili pacjenci zażywający placebo. Pozytywny efekt uzyskano u 67% pacjentów zażywających retinoid i u 10% placebo, jednak uboczne efekty toksyczne wywołane wysokimi dawkami kwasu retinowego spowodowały, że próbuje się innych metod dawkowania. Szereg retinoidów znajduje się w badaniach klinicznych m.in. Tazaroten do dermatologicznego stosowania i LDG 1069 do stosowania w onkologii. Badając rolę B-karotenów jako antyoksydantów i zmiataczy wolnych rodników wykazano, że B-karoten uzupełnia antyoksydacyjne własności witaminy E. Witamina E skuteczna jest przy dużych stężeniach cząsteczkowego tlenu, a B-karoten przy niskich (19).

### **Tokoferole**

Witamina E (tokoferol) nie jest syntetyzowana w organizmie i musi być dostarczona z pożywieniem. Spośród ośmiu tokoferoli tj. izoprenoidowych pochodnych 6-hydroksychromanu najaktywniejszy jest  $\alpha$ -tokoferol. Spełnia on rolę czynnika oksydacyjno-redukcyjnego, jest pośrednikiem w przenoszeniu wodoru z flawoprotein na cytochrom C (20). Witamina E jest bardzo ważnym naturalnym antyoksydantem. Stanowi pierwszą linię obrony przed peroksydacją wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Tokoferole przerywają reakcje łańcuchowe generujące wolne rodniki. Działanie to polega na transferze wodoru fenolowego na wolny rodnik nadtlenkowy kwasu tłuszczowego. Powstaje wtedy rodnik tokoferylowy, który ulega przemianie (regeneracji) pod wpływem np. kwasu askorbinowego (taką zdolność wykazuje także koenzym Q). Tokoferole występują w różnych konfiguracjach przestrzennych. Wypadkowa czynność ustrojowych tokoferoli jest uzależniona od wzajemnych proporcji między izomerami.

## Witamina C

Witamina C ma własności redukujące, działa jako antyoksydant, hamuje powstawanie nitrozoamin w procesie trawienia (21). Wykazano, że zmniejsza częstotliwość występowania mutacji zarówno spontanicznej jak i indukowanej np. przez metale, promieniowanie, mitomycynę. Są jednak doniesienia, że dostarczanie witaminy C do biologicznych systemów „in vitro” daje efekty genotoksyczne. Stwierdzono uszkodzenia chromosomalne w niektórych hodowlach komórkowych po podaniu witaminy C (22). Korzystny wpływ witaminy C na regenerację tokoferoli przez usuwanie rodników tokoferylowych wydaje się wskazywać, że dla korzystnego efektu chemoprotekcyjnego witaminy C potrzebna jest witamina E.

## Koenzym Q

Podobną jak witamina C zdolność do regeneracji tokoferoli posiada koenzym Q. Jest to naturalny przeciwutleniacz, składnik łańcucha oddechowego. Wykazano, że chroni warstwę lipidową błony komórkowej przed peroksydacją i jest dobrym zmiotaczem wolnych rodników (23). Potwierdzono Jego rolę ochronną w lipidowej peroksydacji w zatruciach czterochlorkiem węgla i etanolem (24). Niedobory koenzymu Q mogą wpływać niekorzystnie na szereg procesów detoksykacji. W mitochondriach komórek ludzkich występuje koenzym Q<sub>10</sub> (10 jednostek izoprenoldowych), u szczura Q<sub>9</sub>.

## Flawonoidy

Nową klasą antyoksydantów są flawonoidy. Działają one jako zmiotacze wolnych rodników i wywierają korzystny efekt protekcyjny w stosunku do adriamycyny (32). Adriamycyna, antybiotyk antracyklinowy o szerokim spektrum działania cytotoksycznego, jest silnie kardiotoksyczna. Wykazano, że za kardiotoksyczność odpowiedzialny jest rodnik semichinonowy powstały z jednoelektronowej bioredukcji układu chinonowego adriamycyny. Usuwanie tego rodnika przez podanie flawonoidów, a także innych antyoksydantów zmniejsza kardiotoksyczność adriamycyny (33).

## CLA, HEMF i dieta

Dużo się ostatnio mówi o racjonalnym żywieniu, zdrowej żywności. Gdy uwzględnimy skażenie środowiska w jakim żyje człowiek musimy przyznać, że wartościowa żywność to taka, która ułatwia organizmowi człowieka obronę przed ekotoksynami, czyli dostarcza środków chemoprotekcyjnych. Wykazano, że niektóre składniki pożywienia mogą zabezpieczyć przed kancerogennym działaniem innych substancji obecnych w środowisku. Do takich związków należą dienowy sprzężony izomer kwasu linolowego, kwas cis-9-trans 11-oktadekadienowy (CLA), a także pochodna furanonu HEMF tj. 4-hydroksy-2(lub 5)etylo-5(lub 2)metylo-3-(2H)furanon. Związki te należą do niedawno odkrytych

antykancerogennych przeciwutleniaczy (25). Obecność CIA stwierdzono w produktach mlecznych i mięsie przeżuwaczy. HEMF jest głównym składnikiem naturalnie fermentowanego japońskiego sosu sojowego (shoyu). Oba te związki są produkowane przez mikroorganizmy obecne w przewodzie pokarmowym przeżuwaczy *Butyrivibrio fibrisoluens*. Interesującym jest fakt, że sam kwas linolowy jest jak dotąd jednym kwasem tłuszczowym o udowodnionym działaniu wspomagającym karcinogenezę, natomiast jego izomer CLA hamuje karcinogenezę. Kwas CLA chroni kwas linolowy przed oksydacją. Poza ochroną przed toksycznymi skutkami utleniania, CLA uruchamia aktywność czynników biochemicznych działających ochronnie przed nowotworzeniem. Wykazano np. spadek aktywności dekarboksylazy ornityny (ODC) u myszy traktowanych promotorem nowotworowym, pochodną forbolu po podaniu CIA (26). Być może wynikało to z wpływu CIA na receptor forbolu jakim jest kinaza proteinowa C. Właśnie kinaza proteinowa C (PKC) wydaje się odgrywać bardzo ważną rolę w kontrolowaniu wytwarzania nadtlenków (27). Najwięcej CIA zawiera mięso jagniąt, mniej cielęcina, najmniej wieprzowina.

W grupie nieprzeżuwaczy najwyższą zawartość stwierdzono w mięsie indyków (25). Obecne w przewodzie pokarmowym przeżuwaczy mikroorganizmy *Butyrivibrio fibrisoluens* wytwarzają izomery zdolne do przekształcania kwasu linolowego w izomer cis-9, trans-11 (CIA). Badając składniki sosu sojowego wykazano, że świeży sos zawiera antykancerogenne przeciwutleniacze, które podczas długiego przechowywania ulegają utlenianiu do form nieaktywnych. Takim przeciwutleniaczem jest HEMF. Jest on aktywniejszy od kwasu askorbinowego i skuteczny również po zadziałaniu czynnika kancerogennego (28).

Jak ważna jest dieta dla sił obronnych naszego organizmu świadczy pojawienie się w języku angielskim specjalnego określenia charakteryzującego żywienie wspomagające odporność immunologiczną: „immunonutrition”. Wykazano, że dieta taka powinna zawierać m.in. argininę, glutaminę, kwas rybonukleinowy, nukleotydy i omega-3, kwasy tłuszczowe z oleju rybiego. W badaniach na myszach wykazano, że główny składnik oleju rybiego kwas eikozopentaenowy (EPA) hamuje wzrost guza przewodu pokarmowego.

Dziś już wiadomo, że zatruciu środowiska towarzyszy osłabienie układu odpornościowego. Właściwe odżywianie Jest więc czynnikiem o ogromnym znaczeniu.

### **Związki metali**

Wykazano związek między poziomem selenu a zapadalnością na choroby nowotworowe (30). Selen jest grupą prostetyczną peroksydazy glutationowej, która katalizuje rozkład  $H_2O_2$  i nadtlenków lipidów. Niedobór selenu może więc powodować nagromadzenie inicjatorów reakcji wolnorodnikowych.

W badaniach na szczurach wykazano, że selenian sodu znacznie obniża nefrotoksyczność cisplatyny bez obniżania jej aktywności przeciwnowotworowej (31). Po podaniu znanego selenianu sodu szczurom, zaobserwowano, że ulega on kumulacji w nerce. Ponadto wykazano, że selenian nie reaguje bezpośrednio z cisplatyną, ulega on biotran-

sformacji do metyloselenolu (w organizmie zachodzi redukcja  $\text{Se}^{\text{IV}}$  do  $\text{Se}^{\text{II}}$ ), związku nukleofilowego, którego działanie protekcyjne w stosunku do elektrofilowej cisplatyny oparte jest na oddziaływaniu elektrofil: nukleofil (1).

Działanie chemoprotekcyjne stwierdzono także dla związków cynku. Zn stabilizuje błonę komórkową i ochronną barierę śluzową, blokuje destrukcję w chorobie wrzodowej wywołanej przez *Helicobacter pylori*. Hamujący wpływ  $\text{ZnCl}_2$  na *Helicobacter pylori*, może stanowić wskazanie do stosowania preparatów cynku w leczeniu skojarzonym (34). Ponadto wykazano, że cynk działa ochronnie przed hepatotoksycznym skutkiem wywołanym przez wiele związków chemicznych np. przed czterochlorkiem węgla, bromobenzenem i etanolem (35, 36, 37). Tłumaczy się to stabilizującym wpływem Zn na błony lizosomalne, mitochondrów i mikrosomalne przez zwiększenie oporności na peroksydację. Wykazano, że dodatnie Zn do kultury hepatocytów Indukuje produkcję metalotioneiny, powodując jej 15-krotny wzrost w porównaniu do grupy kontrolnej (38). Wykazano, że Zn zmniejsza toksyczność takich metali jak, Cr, Mn, Se, V i Fe. Mechanizm tej protekcji nie polegał na wiązaniu z metalotioneiną lecz prawdopodobnie na indukowaniu innych tioli (38).

## Środki chemoprotekcyjne w onkologii

Zainteresowanie środkami chemoprotekcyjnymi jest szczególnie duże wśród onkologów. Zainteresowanie to idzie w dwóch kierunkach. Po pierwsze w celu znalezienia środków obniżających kancerogenne działanie ksenobiotyków. Po drugie w celu usprawnienia chemioterapii nowotworów, przez obniżenie toksyczności cytostatyków. W badaniach na myszach wykazano, że interleukina 1 chroni mysz przed szkodliwymi skutkami wysokich dawek promieniowania X (29). Wykazuje również działanie protekcyjne w stosunku do 5-fluorouracylu, cyklofosfamidu, niektórych pochodnych nitrozomocznika i obniża ich toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy, bez obniżania efektu terapeutycznego. Nie jest jednak skuteczna w stosunku do doksorubicyny czy cisplatyny (29).

Podobnie Leucovorin (kwas folinowy, czynny metabolit kwasu foliowego) zmniejsza toksyczność metotreksatu w stosunku do komórek prawidłowych.

Filgrastin, glikoproteina działająca stymulująco na granulocyty, wykazuje działanie ochronne na szpik w terapii nowotworowej.

Również niektóre związki z grupy radiouczulaczy np. mizonidazol czy metronidazol zwiększają wrażliwość komórek nowotworowych na promieniowanie jonizujące lub nasilają działanie środków alkilujących.

Przykłady te dowodzą, że istnieje możliwość poprawienia jakości chemioterapii nowotworowej środkami chemoprotekcyjnymi. Środki kanceroprotekcyjne będą przedmiotem kolejnej publikacji.

## **Wnioski**

Z dokonanego przeglądu wynika, że są duże możliwości wpływania na biotransformację leków, czy ksenobiotyków w kierunku obniżania ich działania toksycznego. Poszukiwanie środków chemoprotekcyjnych wymaga jednak dodatkowych informacji o toksykologicznych mechanizmach molekularnych. Mechanizmy te są wielokierunkowe i zróżnicowane. Działanie związków chemoprotekcyjnych polega zwykle na ochronie przed utlenianiem (antyoksydanty), usuwaniu wolnych rodników, przyśpieszaniu reakcji sprzęgania (uzupełnianie rezerw glutationu) lub wywieraniu nukleofilowego oddziaływania na elektrofil (i odwrotnie).

Piśmiennictwo u autorki.

## SPIS TREŚCI

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Prof. dr hab. Józef Szymczak</i><br>Jakość zdrowotna współczesnej żywności                             | 3  |
| <i>Prof. dr Reiner H. Müller, S.A. Runge</i><br>Celowane podanie leku za pomocą koloidalnych nośników     | 11 |
| <i>Mgr Sylwia Lewandowska</i><br>Rola nadtlenku benzoilu w leczeniu trądzika                              | 26 |
| <i>Dr farm. Jadwiga Nartowska</i><br>Zastosowanie olejków eterycznych w leczeniu górnych dróg oddechowych | 29 |
| <i>Dr farm. Jerzy Łazowski</i><br>Kaszel przeziębieniowy i jego leczenie                                  | 36 |
| <i>Dr hab. Anna Długosz</i><br>Środki chemoprotekcyjne w toksykologii i terapii.<br>Mechanizm działania   | 42 |



# Rub arom

## Lecznicza maść rozgrzewająca

### Wskazania:

Jako środek wspomagający w leczeniu grypy, przeziębień, zapaleń oskrzeli z towarzyszącymi im objawami kaszlu, bóli kostno - stawowych i bóli mięśniowych.

### Skład:

olejek terpentynowy, mentol, kamfora, tymol, olejek eukaliptusowy, olejek cedrowy, wazelina biała.

# TERMASIL

## Ziółowy

## Syrup przeciwgorączkowy dla dzieci

### Wskazania:

Do zastosowania w stanach gorączkowych w przebiegu chorób z przeziębień, anginy, grypy, zapalenia gardła i oskrzeli.

### Skład:

wyciąg płynny z kwiatów dziewanny, bzu czarnego, kwiatostanów lipy, kory wierzby.

